



**Clementina Maria  
Moreira dos Santos**

**Transformações de cetonas  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -  
insaturadas. Novas rotas de síntese de 2,3-  
diarilxantonas**



**Clementina Maria  
Moreira dos Santos**

**Transformações de cetonas  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -  
insaturadas. Novas rotas de síntese de 2,3-  
diarilxantonas**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Apoio financeiro do PRODEP III –  
Acção 5.3 no âmbito do III Quadro  
Comunitário de Apoio.



Apoio financeiro do FSE e do FEDER  
no âmbito do III Quadro Comunitário de  
Apoio.



União Europeia  
Fundo Social Europeu

*Ao meu Ricardo  
Aos meus queridos pais  
fazendo-me sentir que nunca estive sozinha nesta caminhada,  
um instante sequer...*

## **o júri**

presidente

**Prof. Doutor Artur da Rosa Pires**

professor catedrático da Secção Autónoma de Ciências Sociais, Jurídicas e Políticas da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro**

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva**

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Ana Maria Ferreira de Oliveira Campos**

professora catedrática do Departamento de Química da Escola de Ciências da Universidade do Minho

**Prof. Doutora Maria da Graça Pinho Morgado da Silva Neves**

professora associada com agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor Carlos Alberto Mateus Afonso**

professor associado do Departamento de Engenharia Química e Biológica do Instituto Superior Técnico da Universidade Técnica de Lisboa

**Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto**

professora auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

## **agradecimentos**

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador desta dissertação, desejo expressar o meu mais profundo agradecimento. A valiosa orientação científica, o apoio, o incentivo e a amizade foram uma constante ao longo destes anos. Ficarão na minha memória também as nossas pequenas divergências e ilustres discussões mas sempre acompanhadas com o seu rigor e preciosa tranquilidade! Por tudo, o meu sincero obrigado.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, desejo agradecer a gentileza com que me recebeu na sua Unidade de Investigação e pelo apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

À Doutora Diana Pinto desejo expressar o meu reconhecimento pela colaboração, disponibilidade e sugestões que contribuíram, de forma inequívoca para o meu enriquecimento científico, bem como a amizade e o apoio que dela sempre pude receber.

À Universidade de Aveiro e ao seu Departamento de Química agradeço o apoio financeiro que tornou possível a realização deste trabalho.

Ao Instituto Politécnico de Bragança e à sua Escola Superior Agrária, agradeço as facilidades concedidas, quer em termos financeiros, quer na dispensa do serviço docente e que foram imprescindíveis para a execução deste trabalho.

Agradeço o apoio financeiro ao PRODEP III - Acção 5.3 – Formação Avançada de Docentes do Ensino Superior, no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio, pela concessão de uma bolsa de doutoramento.

Ao Dr. Hilário Tavares e à Doutora Diana Patoilo, agradeço a disponibilidade que revelaram na obtenção de espectros de RMN.

À Dra. Cristina Barros agradeço o contributo prestado na obtenção de espectros de massa.

À Dra. Maria Fernanda Lucas agradeço o valioso contributo prestado quer na obtenção das análises elementares quer no auxílio ao nível da técnica de HPLC.

Às Dra. Lúcia Almeida e Cristela Brito agradeço igualmente o contributo prestado na obtenção de algumas das análises elementares.

Aos colegas e amigos do laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, agradeço a ajuda, amizade, boa disposição e espírito de inter-ajuda demonstrada durante este período de convivência.

Aos colegas e funcionários da Escola Superior Agrária de Bragança e em especial aos do Departamento de Agro-Indústrias, pelo apoio, incentivo e ajuda incondicional e que tão importantes foram para o desenrolar deste trabalho.

À minha querida amiga Cristela, ao Attila, ao Alberto e à Raquel, meus companheiros de bancada, pelo apoio, sugestões e conhecimentos de carácter científico prestados ao longo da realização deste trabalho, e ainda pela amizade e bons momentos que com eles tive o prazer de passar no laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Um agradecimento muito especial para vós, minhas amigas: Elsa, Judite e Olga. Um dia conhecemo-nos e vivemos em Aveiro. O meu sincero agradecimento pela amizade e prontidão dispensadas em todos os momentos.

Foi o mundo da “química” que nos uniu! E a ti Ricardo, meu marido, meu amigo, meu companheiro de luta, te dedico esta tese. Não há palavras que possam descrever todo o apoio, dedicação e amor que me foram transmitidos, incansavelmente, todos estes anos. Agradeço a tua paciência nos momentos menos bons, o teu sorriso nas horas de angústia e as tuas palavras de incentivo e coragem no limiar do desânimo. A ti Ricardo, o meu muito obrigado.

Mãe! Pai! É com imensa alegria que partilho com vocês estas palavras. O sentido do trabalho, da responsabilidade, da perseverança e o espírito de sacrifício, devo-o a vós. Estes valores bem como o vosso apoio, preocupação e presença constantes foram determinantes para encarar com dedicação este projecto das nossas vidas. Mãe, obrigada pelo teu conforto. Pai, obrigada pelo teu alento. Espero que sintam e partilhem comigo este sorriso.

Finalmente, desejo agradecer aos meus queridos familiares, que são muitos para poder aqui enumerá-los, que sempre me apoiaram e estimularam no sentido de levar a cabo a concretização deste trabalho.

## palavras-chave

(*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas, (*E*)-2-estirilcromonas, xantonas, epoxidação, reacção de Heck, RMN

## resumo

Esta dissertação é constituída por duas partes: na primeira parte reportam-se estudos de epoxidação em cetonas  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas, catalisados por um complexo de salen Mn(III), conhecido como catalisador de Jacobsen; na segunda parte desenvolvem-se novas rotas de síntese de 2,3-diarilxantonas em que se recorre à reacção de Heck de cromonas bromadas com estirenos.

Os estudos de epoxidação apresentados na primeira parte desta dissertação foram efectuados em três sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados: (*E*)-calconas, (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas e utilizando o peróxido de hidrogénio e o iodosilbenzeno como oxidantes.

As reacções de epoxidação de (*E*)-calconas originaram os respectivos *trans*-epóxidos em bons rendimentos enquanto que nas (*E*)-2'-hidroxicalconas isolaram-se os produtos de ciclização dos respectivos *trans*-epóxidos, as *trans*-3-hidroxi-3-flavanonas em rendimentos moderados.

As reacções de epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas proporcionaram a formação dos respectivos  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos e  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -*trans,trans*-diepóxidos. De referir que no caso da (*E*)-4-nitrocinaamilidenoacetofenona foi também possível isolar o  $\alpha,\beta$ -*trans*-monoepóxido. Para as (*E,E*)-2'-hidroxicinaamilidenoacetofenonas, além dos  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos, isolaram-se os produtos resultantes da ciclização de  $\alpha,\beta$ -*trans*-monoepóxidos, as (*E*)-2,3-*trans*-3-hidroxi-2-estiril-4-cromanonas. A epoxidação de (*E,E*)- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenonas originou uma mistura diastereomérica dos  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos, o que leva a considerar um mecanismo radicalar para este tipo de reacção.

As reacções de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas e (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas originaram os respectivas  $\alpha,\beta$ -epóxidos, tendo sido necessário recorrer à técnica de HPLC para isolar os resultantes da epoxidação de (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas.

Estudos de RMN e HPLC revelaram que apesar de ter sido utilizado um catalisador quiral na reacção de epoxidação, este não conseguiu induzir quiralidade em quaisquer dos produtos obtidos dos três tipos de compostos estudados.

Na segunda parte desta dissertação aborda-se a síntese de novos derivados de xantona, nomeadamente 2,3-diarilxantonas. Para o efeito foram desenvolvidas duas rotas sintéticas. A primeira via de síntese utiliza como reagente de partida a 3-bromo-2-metilcromona e a segunda envolve a utilização de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas.

A preparação de 3-bromo-2-metilcromonas envolveu; i) acetilação de 2'-hidroxiacetofenonas seguida de transposição do grupo acetilo; ii) bromação dos compostos cetónicos formados e ciclização do produto obtido, num passo único, originando as 3-bromo-2-metilcromonas. O derivado não substituído foi obtido em bom rendimento, os derivados 4'-benziloxilo e 6'-benziloxilo foram obtidos em rendimentos moderados, não tendo sido possível isolar a 4',6'-dibenziloxi-3-bromo-2-metilcromona.

A preparação de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas foi efectuada recorrendo ao método de Baker-Venkataraman, partindo de 2'-hidroxiacetofenonas e derivados de ácidos cinâmicos, ambos adequadamente substituídos. Os ésteres assim obtidos foram tratados com base originando as 3-hidroxi-1,4-pentadieno-4-onas que foram sujeitas, num só passo, a condições de bromação e ciclização do produto obtido, de forma a originar as pretendidas (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas.

A síntese de 2,3-diarilxantonas partindo da 3-bromo-2-metilcromona envolveu reacções de Heck com estirenos comerciais e catalisadas por reagentes de paládio, obtendo-se (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas. Por condensação aldólica destas com benzaldeídos originaram (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas, que após refluxo em 1,2,4-triclorobenzeno dão origem às pretendidas 2,3-diarilxantonas. A reacção de Heck de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas e estirenos levou à formação directa de 2,3-diarilxantonas. Esta transformação explica-se pela formação de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas, seguida de processos de electrociclização e oxidação. Foi também possível isolar neste tipo de reacção 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas, intermediários semi-oxidados das xantonas obtidas.

A última etapa deste trabalho consistiu na desalquilação das benziloxi- e metoxi-2,3-diarilxantonas sintetizadas.

Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a técnicas analíticas actuais, em especial através de estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) [espectros de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear e de efeito nuclear de Overhauser (NOESY)]. Estes estudos foram também essenciais no estabelecimento da estereoquímica presente na maioria dos compostos sintetizados. Os novos produtos obtidos foram igualmente caracterizados por espectrometria de massa recorrendo em alguns casos à técnica de impacto electrónico noutros, à técnica de "electrospray" e sempre que possível acompanhados de microanálise elementar ou espectrometria de massa de alta resolução.



## keywords

(*E,E*)-cinnamylideneacetophenones, (*E*)-2-styrylchromones, xanthenes, epoxidation, Heck reaction, NMR

## abstract

This dissertation is constituted by two parts: in the first one we report the epoxidation studies of  $\alpha,\beta$ - and  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ketones, catalysed by the well-known Jacobsen catalyst; in the second one novel routes of 2,3-diarylxanthenes were developed, in which we use the Heck reaction of bromochromones with styrenes.

The epoxidation studies presented in the first part of this dissertation were accomplished in three  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonylic systems: (*E*)-chalcones, (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones and (*E*)-2-styrylchromones using hydrogen peroxide and iodosylbenzene as oxidants.

Good yields were obtained in the synthesis of chalcone *trans*-epoxides; concerning the (*E*)-2'-hydroxychalcones, the cyclisation products of the epoxides, *trans*-3-hydroxyflavanones, were obtained in moderated yields.

The epoxidation of (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones leads to the formation of the respective  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepoxides and  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -*trans,trans*-diepoxides. In the case of the (*E*)-4-nitrocinnamylideneacetophenone it was also possible to isolate the  $\alpha,\beta$ -*trans*-monoepoxide. For (*E,E*)-2'-hydroxycinnamylideneacetophenones besides the  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepoxides it was also possible to isolate the cyclisation products of the  $\alpha,\beta$ -*trans*-monoepoxides, (*E*)-2,3-*trans*-3-hydroxy-2-styryl-4-chromanones. The epoxidation of (*E,E*)- $\gamma$ -methylcinnamylideneacetophenones gives a diastereomeric mixture of  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepoxides which lead us to propose a stepwise radical mechanism.

The epoxidation of (*E*)-2-styrylchromones and (*E*)-5-hydroxystyrylchromones leads to the formation of the respective  $\alpha,\beta$ -*trans*-epoxides, being necessary the use of HPLC to separate those obtained from (*E*)-5-hydroxystyrylchromones.

NMR and HPLC studies showed that no chirality were induced in the epoxidation products of any of the studies, in spite of the use of chiral catalyst.

The second part of this dissertation is dedicated to the synthesis of novel xanthenes derivatives, mainly 2,3-diarylxanthenes. To achieve the target, two synthetic routes were developed: The first uses the 3-bromo-2-methylchromone as starting material and the second one uses (*E*)-3-bromo-2-styrylchromones.

The preparation of 3-bromo-2-methylchromones was made through: i) acetylation of 2'-hydroxyacetophenones followed by the transposition of the acetyl group, ii) bromination of the formed ketonic compounds and cyclisation in one step, giving the desired 3-bromo-2-methylchromones. The unsubstituted derivative was obtained in good yield, the 4'-benzyloxy and 6'-benzyloxy derivatives were obtained in moderate yields and it was not possible to isolate 4',6'-dibenzyloxy-3-bromo-2-methylchromone.

(*E*)-3-Bromo-2-styrylchromones were obtained by the Baker-Venkataraman method, starting with 2'-hydroxyacetophenones and cinnamic acid derivatives, both appropriated substituted. The formed esters were treated with base giving 3-hydroxy-1,4-pentadiene-1-ones which were submitted to bromination and cyclisation in one step in order to achieve the desired (*E*)-3-bromo-2-styrylchromones.

The synthesis of 2,3-diaryl-xanthenes starting from the 3-bromo-2-methylchromones involved a Heck reaction with commercial styrenes, catalysed by palladium catalysts, to afford (*E*)-2-methyl-3-styrylchromones. The aldol condensation of these products with benzaldehydes leads to (*E,E*)-2,3-distyrylchromones, which after reflux in 1,2,4-trichlorobenzene gives the desired 2,3-diaryl-xanthenes.

A Heck reaction between (*E*)-3-bromo-2-styrylchromones and commercial styrenes afforded directly the desired 2,3-diaryl-xanthenes. This transformation is explained by the formation of (*E,E*)-2,3-distyrylchromones followed by electrocyclisation and oxidation processes. It was also possible to isolate in this type of reaction 2,3-diaryl-3,4-di-hydroxanthenes, semi-oxidized intermediates of the obtained xanthenes.

Finally the dealkylation of the benzyloxy- and methoxy-2,3-diaryl-xanthenes synthesized were performed in order to prepare hydroxy-2,3-diaryl-xanthenes.

All the synthesised compounds were characterised using modern analytical techniques, with special emphasis on exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies [ $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectra, two dimensional homonuclear and heteronuclear spectroscopy and NOESY]. All the new compounds were also characterized by mass spectrometry, in some cases using electronic impact and in others electrospray ionization technique and as long as possible elemental analysis or high resolution mass spectrometry were also carried on.

# ABREVIATURAS

acac - acetilacetato

Bn - Benzilo

Bu - Butilo

Catal. - Catalisador

COSY - Correlação espectroscópica homonuclear, bidimensional, em RMN

$\delta$  - Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)

$\Delta\delta$  - Diferença de desvios químicos (em ppm)

d - Duplete

dba – Dibenzilidenoacetona

DBU - 1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undeca-7-eno

DCC – *N,N'*-Diciclo-hexilcarbodiimida

dd - Duplo duplete

ddd - Duplo duplete de dupletos

DDQ - 1,2-Diciano-3,4-dicloro-1,4-benzoquinona

dt - Duplo triplete

DMD - Dimetildioxirano

DMF - *N, N* - Dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

ee - Excesso enantiomérico

Efec. - Efectivo

EM - Espectrometria de massa

EMAR - Espectrometria de massa de alta resolução

Et - Etilo

Equiv. - Equivalente

FAB - Ionização por bombardeamento com átomos rápidos

HMBC - Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN

HSQC - Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN

IE - Impacto electrónico

Im - Imidazol  
Int. rel. - Intensidade relativa  
<sup>i</sup>Pr - Isopropilo  
IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada  
*J* - Constante de acoplamento (em Hz)  
Lit. - Literatura  
 $M^{\pm}$  - Íão molecular  
*m* - Multiplete  
MCPBA – Ácido *meta*-cloroperbenzóico  
Me - Metilo  
min. - Minuto  
*m/z* - Relação massa/carga (espectrometria de massa)  
 $\eta$  - Rendimento  
NBS – *N*-bromossuccinimida  
NOESY - Efeito nuclear de Overhauser e de troca  
NMP - *N*-metil-2-pirrolidona  
OAc - Acetato  
OBn - Benziloxilo  
OMe - Metoxilo  
OTf - Triflato  
p.f. - Ponto de fusão  
Ph - Fenilo  
Py - Piridina  
PPNO - *N*-Óxido de 4-fenilpiridínio  
PyNO - *N*-Óxido de piridínio  
ppm - Partes por milhão  
PTT - Tribrometo de feniltrimetilamónio  
Ref. - Referência  
R<sub>f</sub> - Factor de retardo  
RMN de <sup>13</sup>C - Ressonância magnética nuclear de carbono-13  
RMN de <sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de protão  
*s* - Singuleto

Salen - (*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexanodiamino

SPB - Perborato de sódio

SPC - Percarbonato de sódio

t - Tripleto

temp. amb. - Temperatura ambiente

THF - Tetra-hidrofurano

tlc - Cromatografia de camada fina

tol - Tolilo

tt - Triplo tripleto

TMS – Tetrametilsilano



# ÍNDICE

Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Abstract .....	ix
Abreviaturas .....	xi
Índice .....	xv

## PARTE I – Epoxidação de cetonas $\alpha,\beta$ - e $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas

<b>CAPÍTULO 1 – Introdução .....</b>	<b>3</b>
1.1 – ( <i>E</i> )-Calconas .....	5
1.1.1 – Ocorrência na natureza .....	5
1.1.2 – Nomenclatura .....	6
1.1.3 – Síntese de ( <i>E</i> )-calconas .....	7
1.1.4 – Actividade biológica de compostos do tipo calcona .....	8
1.2 – ( <i>E,E</i> )-Cinamilidenoacetofenonas .....	9
1.2.1 – Ocorrência na natureza .....	9
1.2.2 – Nomenclatura .....	9
1.2.3 – Síntese de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas .....	10
1.3 – ( <i>E</i> )-2-Estirilcromonas .....	11
1.3.1 – Ocorrência na natureza .....	11
1.3.2 – Nomenclatura .....	11
1.3.3 – Síntese de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	12
1.3.4 – Actividade biológica de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	14
1.4 – A importância das reacções de epoxidação de ( <i>E</i> )-calconas, ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas e ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	15

<b>CAPÍTULO 2 – Epoxidação de sistemas <math>\alpha,\beta</math>- e <math>\alpha,\beta,\gamma,\delta</math>-insaturados catalisada por complexos de Salen Mn(III) .....</b>	<b>17</b>
2.1 - Introdução .....	19
2.2 – Escolha de oxidantes .....	23
2.3 – Efeito do ligando axial .....	27
2.4 – Efeitos do substrato .....	28
2.5 – Efeitos estéreos e electrónicos .....	31
2.6 – Considerações mecanísticas .....	33
 <b>CAPÍTULO 3 – Estudos de epoxidação de (<i>E</i>)-calconas, (<i>E,E</i>)-cinamilidenoacetofenonas e de (<i>E</i>)-2-estirilcromonas .....</b>	<b>39</b>
3.1 – Estudos preliminares nas reacções de epoxidação de ( <i>E</i> )-calconas .....	41
3.1.1 – Preparação de ( <i>E</i> )-calconas .....	41
3.1.2 – Estudos de epoxidação de ( <i>E</i> )-calconas usando peróxido de hidrogénio como oxidante e sem recurso a catalisadores .....	41
3.1.3 – Estudos de epoxidação de ( <i>E</i> )-calconas usando peróxido de hidrogénio como oxidante e complexo de salen Mn(III) como catalisador .....	45
3.1.4 – Estudos de epoxidação de ( <i>E</i> )-calconas usando iodosilbenzeno como oxidante e complexo de salen Mn(III) como catalisador .....	49
3.2 – Estudos de epoxidação de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas .....	53
3.2.1 – Preparação de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas .....	53
3.2.2 – Estudos de epoxidação de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas usando peróxido de hidrogénio como oxidante .....	54
3.2.3 – Estudos de epoxidação de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas usando iodosilbenzeno como oxidante .....	62
3.3 – Estudos de epoxidação de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	68
3.3.1 – Preparação de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	68
3.3.2 – Estudos de epoxidação de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas usando peróxido de hidrogénio como oxidante .....	69
3.3.3 – Estudos de epoxidação de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas usando iodosilbenzeno como oxidante .....	75
3.3.4 – Estudos de epoxidação da ( <i>E</i> )-2-estirilcromona não substituída usando outros oxidantes .....	78



<b>CAPÍTULO 4 – Caracterização estrutural dos compostos obtidos nos estudos de epoxidação .....</b>	<b>81</b>
4.1 – Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN) .....	83
4.1.1 – Caracterização de <i>trans</i> -epóxidos de ( <i>E</i> )-calconas .....	83
4.1.2 – Caracterização de 3-hidroxiflavonas .....	86
4.1.3 – Caracterização de <i>trans</i> -3-hidroxiflavanonas .....	90
4.1.4 – Caracterização de $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -monoepóxidos de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas substituídos em C-4 e em C-4' .....	94
4.1.5 – Caracterização de $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas substituídos em C- $\gamma$ e/ou em C-2' .....	99
4.1.6 – Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> : $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -diepóxidos de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas .....	106
4.1.7 – Caracterização de ( <i>E</i> )-2,3- <i>trans</i> -2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas .....	114
4.1.8 – Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	118
4.1.9 – Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de ( <i>E</i> )-5-hidroxi-2-estirilcromonas .....	122
4.2 – Estudos de indução de quiralidade nos epóxidos obtidos .....	126
4.3 - Caracterização por espectrometria de massa (MS) .....	132
4.3.1 – Caracterização de <i>trans</i> -epóxidos de ( <i>E</i> )-calconas .....	132
4.3.2 – Caracterização de 3-hidroxiflavonas .....	133
4.3.3 – Caracterização de <i>trans</i> -3-hidroxiflavanonas .....	135
4.3.4 – Caracterização de $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -monoepóxidos de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas substituídas em C-4 e em C-4' .....	137
4.3.5 – Caracterização de $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas substituídas em C- $\gamma$ e/ou em C-2' .....	139
4.3.6 – Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> : $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -diepóxidos de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas .....	141
4.3.7 – Caracterização de ( <i>E</i> )-2,3- <i>trans</i> -2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas .....	143
4.3.8 – Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	144
4.3.9 – Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de ( <i>E</i> )-5-hidroxi-2-estirilcromonas .....	146
<b>CAPÍTULO 5 – Considerações finais .....</b>	<b>149</b>

<b>CAPÍTULO 6 – Parte experimental .....</b>	<b>155</b>
6.1 – Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados .....	157
6.2 – Métodos de síntese dos reagentes de partida .....	158
6.2.1 – Síntese de ( <i>E</i> )-calconas .....	158
6.2.2 – Síntese de ( <i>E</i> )-nitrocalconas .....	159
6.2.3 – Síntese de cinamaldeídos .....	159
6.2.4 – Síntese de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas .....	161
6.2.5 – Síntese de ( <i>E,E</i> )-nitrocinamilidenoacetofenonas .....	163
6.2.6 – Síntese de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	164
6.2.7 – Síntese de ( <i>E</i> )-5-hidroxi-2-estirilcromonas .....	166
6.3 – Métodos de síntese de epóxidos .....	167
6.3.1 – Epoxidação de ( <i>E</i> )-calconas / ( <i>E</i> )-2'-hidroxicalconas .....	167
6.3.2 – Epoxidação de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas .....	176
6.3.3 – Epoxidação de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas / ( <i>E</i> )-5-hidroxi-2-estirilcromonas .....	189
 <b>CAPÍTULO 7 – Bibliografia .....</b>	 <b>195</b>
 <b>ANEXO I .....</b>	 <b>205</b>
<b>ANEXO II .....</b>	<b>207</b>

## **PARTE II – Síntese de 2,3-diarilxantonas**

<b>CAPÍTULO 1 – Introdução .....</b>	<b>211</b>
1.1 – Xantonas: ocorrência na natureza .....	213
1.2. – Nomenclatura .....	214
1.2.1 – Nomenclatura de compostos intermediários na síntese de xantonas .....	214
1.2.1.1 – Nomenclatura de 2'-acetiloxiacetofenonas e 2'-cinamoíloxiacetofenonas .....	214

1.2.1.2 – Nomenclatura de 1-(2-hidroxifenil)-1,3-butanodionas / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenonas e 5-fenil-1-(2-hidroxifenil)-4-penteno-1,3-dionas / 5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas .....	215
1.2.1.3 – Nomenclatura de derivados do tipo cromona .....	216
1.2.2 – Nomenclatura de xantonas .....	216
1.3 – Síntese de xantonas .....	217
1.4 – Actividade biológica de xantonas .....	224
1.5 – A importância de síntese de novos derivados de xantona .....	226
 <b>CAPÍTULO 2 – Formação de ligações carbono-carbono catalisada por complexos de paládio .....</b>	<b>227</b>
2.1 – Introdução .....	229
2.2 – Efeito do substrato .....	231
2.3 – Considerações mecanísticas .....	233
 <b>CAPÍTULO 3 – Síntese de derivados do tipo xantona .....</b>	<b>237</b>
3.1 – Protecção de grupos hidroxilo .....	239
3.2 – Síntese de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas .....	243
3.2.1 – Partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas .....	243
3.2.2 – Partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas .....	249
3.3 – Síntese de 2,3-diarilxantonas .....	255
3.3.1 – Partindo da 3-bromo-2-metilcromona .....	255
3.3.1.1 – Síntese de ( <i>E</i> )-2-metil-3-estirilcromonas .....	255
3.3.1.2 – Síntese de ( <i>E,E</i> )-2,3-diestirilcromonas .....	257
3.3.1.3 – Síntese de 2,3-diarilxantonas a partir de ( <i>E,E</i> )-2,3-diestirilcromonas .....	258
3.3.2 – Partindo de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas .....	259
3.4 – Síntese de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas .....	266
 <b>CAPÍTULO 4 – Caracterização estrutural dos compostos obtidos na síntese de 2,3-diarilxantonas .....</b>	<b>269</b>
4.1 – Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN) .....	271
4.1.1 – Caracterização de 2'-acetiloxiacetofenonas .....	271
4.1.2 – Caracterização de 2'-cinamoíloxiacetofenonas .....	273

4.1.3 – Caracterização de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas .....	280
4.1.4 – Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxi-1,4-pentadieno-4-onas.....	283
4.1.5 – Caracterização de 3-bromo-2-metilcromonas.....	290
4.1.6 – Caracterização de ( <i>E</i> )-2-metil-3-estirilcromonas .....	293
4.1.7 – Caracterização de ( <i>E,E</i> )-2,3-diestirilcromonas .....	296
4.1.8 – Caracterização de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas .....	301
4.1.9 – Caracterização de 2,3-diarilxantonas metoxiladas .....	306
4.1.9.1 – Caracterização de 2,3-diarilxantonas metoxiladas não substituídas no anel A .....	306
4.1.9.2 – Caracterização de 2,3-diarilxantonas substituídas no anel A com grupos metoxilo nas posições 6-, 8- e 6,8- .....	314
4.1.10 – Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas metoxiladas .....	322
4.1.10.1 – Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas metoxiladas não substituídas no anel A .....	322
4.1.10.2 – Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas substituídas no anel A com grupos metoxilo nas posições 6-, 8- e 6,8- .....	327
4.1.11 – Caracterização de 2,3-diaril-8-hidroxixantonas .....	334
4.1.12 – Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas .....	338
4.1.12.1 – Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A .....	338
4.1.12.2 – Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas substituídas no anel A com um grupo 8-hidroxilo .....	346
4.2 - Caracterização por espectrometria de massa (MS) .....	350

## **CAPÍTULO 5 – Considerações finais ..... 355**

## **CAPÍTULO 6 – Parte experimental ..... 359**

6.1 – Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados .....	361
6.2 – Proteção de grupos hidroxilo de acetofenonas .....	361
6.2.1 – Síntese da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona e da 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona .....	361
6.2.2 – Síntese da 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona .....	362
6.2.3 – Síntese de 2'-hidroxiacetofenonas metoxiladas .....	362

6.3 – Protecção de grupos hidroxilo de benzaldeídos e ácidos cinâmicos .....	363
6.3.1 – Protecção de grupos hidroxilo de benzaldeídos .....	363
6.3.2 – Protecção de grupos hidroxilo de ácidos cinâmicos .....	364
6.3.2.1 – Metilação de ácidos hidroxicinâmicos .....	364
6.3.2.2 – Hidrólise de metoxicinamatos de metilo .....	365
6.4 – Síntese de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas .....	365
6.4.1 – Partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas .....	365
6.4.1.1 – Síntese de 2'-acetiloxiacetofenonas .....	365
6.4.1.2 – Síntese de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas .....	368
6.4.1.3 – Síntese de 3-bromo-2-metilcromonas .....	371
6.4.1.4 – Síntese de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas .....	373
6.4.2 – Partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas .....	375
6.4.2.1 – Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas .....	375
6.4.2.2 – Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas .....	381
6.4.2.3 – Síntese de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas .....	387
6.5 – Síntese de 2,3-diarilxantonas .....	391
6.5.1 – Partindo da 3-bromo-2-metilcromona .....	391
6.5.1.1 – Síntese de ( <i>E</i> )-2-metil-3-estirilcromonas .....	391
6.5.1.2 – Síntese de ( <i>E,E</i> )-2,3-diestirilcromonas .....	393
6.5.1.3 – Síntese de 2,3-diarilxantonas .....	396
6.5.2 – Partindo de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas .....	400
6.6 – Síntese de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas .....	437
 <b>CAPÍTULO 7 – Bibliografia .....</b>	 <b>447</b>
 <b>ANEXO III .....</b>	 <b>459</b>
<b>ANEXO IV .....</b>	<b>461</b>
<b>ANEXO V .....</b>	<b>463</b>
<b>ANEXO VI .....</b>	<b>465</b>

# Transformações de cetonas $\alpha,\beta$ e $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ insaturadas

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>3</b>
1.1 (E)-CALCONAS	5
1.1.1 Ocorrência na natureza	5
1.1.2 Nomenclatura	6
1.1.3 Síntese de (E)-calconas	7
1.1.4 Actividade biológica de compostos do tipo calcona	8
1.2 (E,E)-CINAMILIDENOACETOFENONAS	9
1.2.1 Ocorrência na natureza	9
1.2.2 Nomenclatura	9
1.2.3 Síntese de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas	10
1.3 (E)-2-ESTIRILCROMONAS	11
1.3.1 Ocorrência na natureza	11
1.3.2 Nomenclatura	11
1.3.3 Síntese de (E)-2-estirilcromonas	12
1.3.4 Actividade biológica de (E)-2-estirilcromonas	14
1.4 A IMPORTÂNCIA DAS REACÇÕES DE EPOXIDAÇÃO DE (E)-CALCONAS, (E,E)-CINAMILIDENOACETOFENONAS E (E)-2-ESTIRILCROMONAS	15
<b>EPOXIDAÇÃO DE SISTEMAS A,B- E A,B,<math>\Gamma</math>,<math>\Delta</math>-INSATURADOS CATALISADA POR COMPLEXOS DE SALEN Mn(III)</b>	<b>17</b>
2.1 INTRODUÇÃO	19
2.2 ESCOLHA DE OXIDANTES	23
2.3 EFEITO DO LIGANDO AXIAL	27
2.4 EFEITOS DO SUBSTRATO	28
2.5 EFEITOS ESTÉREOS E ELECTRÓNICOS	31
2.6 CONSIDERAÇÕES MECANÍSTICAS	33
<b>ESTUDOS DE EPOXIDAÇÃO DE</b>	<b>39</b>
<b>(E)-CALCONAS,</b>	<b>39</b>
<b>(E,E)-CINAMILIDENOACETOFENONAS</b>	<b>39</b>
<b>E (E)-2-ESTIRILCROMONAS</b>	<b>39</b>
3.1 ESTUDOS PRELIMINARES NAS REACÇÕES DE EPOXIDAÇÃO DE (E)-CALCONAS	41
3.1.1 Preparação de (E)-calconas	41
3.1.2 Estudos de epoxidação de (E)-calconas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante e sem recurso a catalisadores	41
3.1.3 Estudos de epoxidação de (E)-calconas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante e complexo de salen Mn(III) como catalisador	45
3.1.4 Estudos de epoxidação de (E)-calconas usando o iodosilbenzeno como oxidante e complexo de salen Mn(III) como catalisador	49
3.2 ESTUDOS DE EPOXIDAÇÃO DE (E,E)-CINAMILIDENOACETOFENONAS	53
3.2.1 Preparação de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas	53
3.2.2 Estudos de epoxidação de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante	54
3.2.3 Estudos de epoxidação de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas usando o iodosilbenzeno como oxidante	62
3.3 ESTUDOS DE EPOXIDAÇÃO DE (E)-2-ESTIRILCROMONAS	68
3.3.1 Preparação de (E)-2-estirilcromonas	68
3.3.2 Estudos de epoxidação de (E)-2-estirilcromonas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante	69
3.3.3 Estudos de epoxidação de (E)-2-estirilcromonas usando o iodosilbenzeno como oxidante	75
3.3.4 Estudos de epoxidação da (E)-2-estirilcromona não substituída usando outros oxidantes	78

## **CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS NOS ESTUDOS DE EPOXIDAÇÃO.....81**

4.1	CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	83
4.1.1	Caracterização de <i>trans</i> -epóxidos de (E)-calconas .....	83
4.1.2	Caracterização de 3-hidroxiflavonas .....	86
4.1.3	Caracterização de <i>trans</i> -3-hidroxiflavanonas .....	90
4.1.4	Caracterização de $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -monoepóxidos de (E,E)-cinamilideno-acetofenonas substituídos em C-4 e em C-4' .....	94
4.1.5	Caracterização de $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de (E,E)-cinamilideno-acetofenonas substituídos em C- $\gamma$ e/ou em C-2' .....	99
4.1.6	Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> : $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -diepóxidos de (E,E)-cinamilideno-acetofenonas .....	106
4.1.7	Caracterização de (E)-2,3- <i>trans</i> -2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas .....	114
4.1.8	Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de (E)-2-estirilcromonas .....	118
4.1.9	Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de (E)-5-hidroxi-2-estiril-cromonas .....	122
4.2	ESTUDOS DE INDUÇÃO DE QUIRALIDADE NOS EPÓXIDOS OBTIDOS .....	126
4.3	CARACTERIZAÇÃO POR ESPECTROMETRIA DE MASSA (EM) .....	132
4.3.1	Caracterização de <i>trans</i> -epóxidos de (E)-calconas .....	132
4.3.2	Caracterização de 3-hidroxiflavonas .....	133
4.3.3	Caracterização de <i>trans</i> -3-hidroflavanonas .....	135
4.3.4	Caracterização de $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -monoepóxidos de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas substituídos em C-4 e C-4' .....	137
4.3.5	Caracterização de $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas substituídos em C- $\gamma$ e/ou C-2' .....	139
4.3.6	Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> : $\gamma,\delta$ - <i>trans</i> -diepóxidos de (E,E)-cinamilideno-acetofenonas .....	141
4.3.7	Caracterização de (E)-2,3- <i>trans</i> -2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas .....	143
4.3.8	Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de (E)-2-estirilcromonas .....	144
4.3.9	Caracterização de $\alpha,\beta$ - <i>trans</i> -epóxidos de (E)-5-hidroxi-2-estiril-cromonas .....	146

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 149**

## **PARTE EXPERIMENTAL..... 155**

6.1	REAGENTES, SOLVENTES, SÍLICAS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	157
6.2	MÉTODOS DE SÍNTESE DOS REAGENTES DE PARTIDA.....	158
6.2.1	Síntese de (E)-calconas .....	158
6.2.2	Síntese de (E)-nitrocalconas .....	159
6.2.3	Síntese de cinamaldeídos .....	159
6.2.4	Síntese de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas .....	161
6.2.5	Síntese de (E,E)-nitrocinamilidenoacetofenonas .....	163
6.2.6	Síntese de (E)-2-estirilcromonas .....	164
6.2.7	Síntese de (E)-5-hidroxi-2-estirilcromonas .....	166
6.3	MÉTODOS DE SÍNTESE DE EPÓXIDOS .....	167
6.3.1	Epoxidação de (E)-calconas / (E)-2'-hidroxicalconas .....	167
6.3.2	Epoxidação de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas .....	176
6.3.3	Epoxidação de (E)-2-estirilcromonas / (E)-5-hidroxi-2-estiril-cromonas .....	189

## **BIBLIOGRAFIA..... 195**

# PARTE I

EPOXIDAÇÃO DE CETONAS  
 $\alpha$ ,  $\beta$ - E  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -INSATURADAS





# CAPÍTULO 1

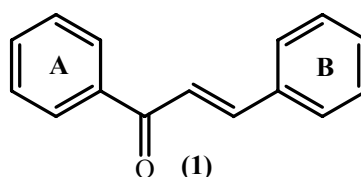
## INTRODUÇÃO



## 1.1 (*E*)-Calconas

### 1.1.1 Ocorrência na natureza

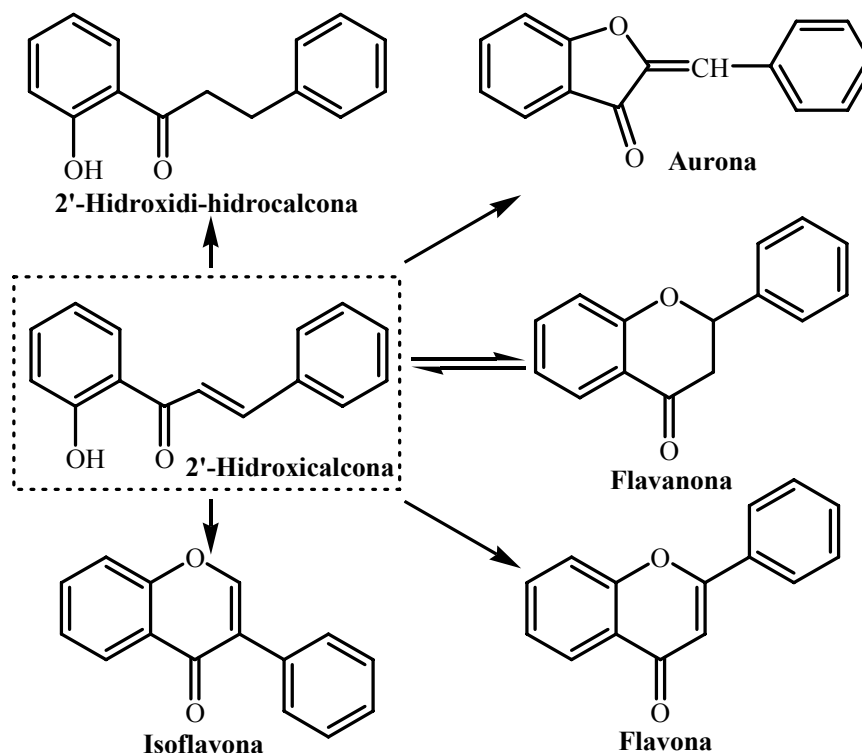
As (*E*)-calconas são compostos do tipo flavonóide de cadeia aberta em que os dois anéis aromáticos estão unidos por três carbonos dum sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (estrutura tipo  $C_6-C_3-C_6$  **1**).<sup>1</sup>



O isolamento de derivados do tipo calcona tem sido vastamente reportado na literatura nas últimas décadas, podendo estes compostos ser extraídos de diversas partes de plantas: raiz, cerne, rebentos, folha, flor e sementes.<sup>2</sup> A (*E*)-calcona não substituída ainda não foi encontrada como produto natural mas alguns dos seus derivados mais simples como a 4'-hidroxi- e a 4'-metoxicalcona já foram encontrados em plantas dos géneros *Citrus* e *Flemingia*, respectivamente.<sup>3,4</sup>

As (*E*)-calconas naturais podem apresentar substituição em ambos os anéis aromáticos, em maior ou menor extensão, sendo os grupos hidroxilo, metoxilo, metilo e isopentenilo, os mais abundantes. Estes compostos foram isolados a partir de diferentes partes da planta e podem encontrar-se na forma livre ou como *O*- ou *C*-glicosídeos, sendo a glucose e a ramnose os açúcares que ocorrem predominantemente.<sup>4</sup>

As (*E*)-calconas são o precursor central  $C_{15}$  da biossíntese dos flavonóides. Após isomerização pela enzima calcona flavanona isomerase, o sistema calcona/flavanona originarão a maior parte dos compostos que pertencem a esta classe.<sup>4,5</sup> Também a nível sintético, nomeadamente derivados hidroxilados na posição 2' no núcleo da calcona, são responsáveis pela síntese da maioria dos compostos flavonóides. O esquema 1 apresenta os derivados mais simples que podem ser obtidos por síntese e biossíntese, usando calconas como precursores.

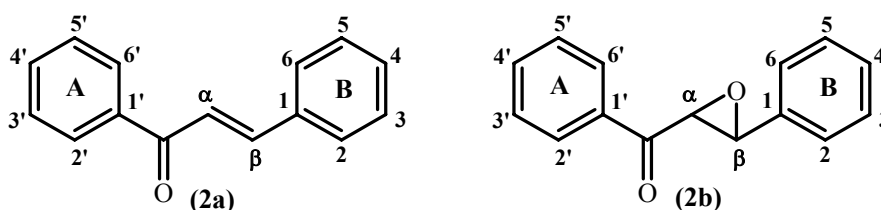


ESQUEMA I

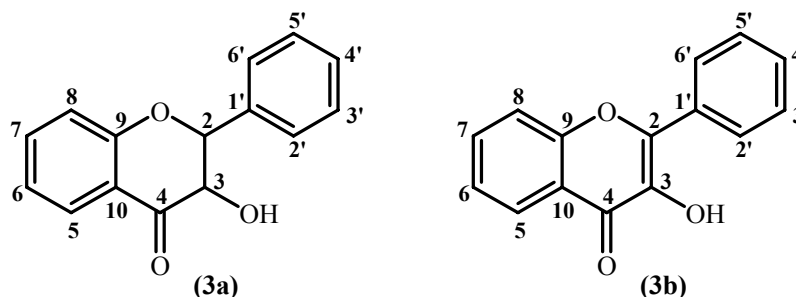
### 1.1.2 Nomenclatura

A numeração do núcleo calcona é diverso do apresentado para os outros flavonóides, isto é, o anel A é numerado de 1' a 6' e o anel B de 1 a 6 (**2a**). Este sistema de numeração e a designação de calcona é aceite pela IUPAC.<sup>6</sup>

Os epóxidos obtidos na transformação de (*E*)-calconas serão designados como derivados da 1,3-diaril-2,3-epoxi-1-propanona. No entanto, por uma questão de simplicidade de discussão dos resultados e caracterização estrutural destes compostos, usar-se-á uma numeração similar às das calconas e a designação genérica de epóxido de calcona, tal como se apresenta em **2b**.



As 3-hidroxi flavanonas e as 3-hidroxi flavonas são compostos resultantes da transformação dos epóxidos de calconas. O sistema de numeração é o indicado nas estruturas **3a** e **3b**, respectivamente, o qual é recomendado pela IUPAC.<sup>6</sup>

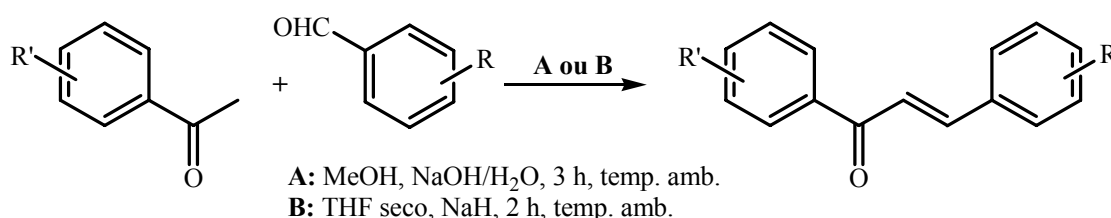


### 1.1.3 Síntese de (*E*)-calconas

As propriedades biológicas apresentadas por compostos do tipo calcona fizeram com que tivessem surgido vários métodos de síntese para estes compostos. Assim, alguns dos métodos mais reportados na literatura são:

- Condensação de ácido cinâmico e de alguns dos seus derivados com benzeno e derivados.
- Isomerização de flavanonas.
- Condensação aldólica, catalisada por ácido ou base, de acetofenonas e benzaldeídos adequadamente substituídos.<sup>7,8</sup>

Na síntese das (*E*)-calconas descritas neste trabalho aplicou-se o método da condensação aldólica, em meio alcalino, usando o hidróxido de sódio ou hidreto de sódio como base, dependendo do tipo de substituinte.

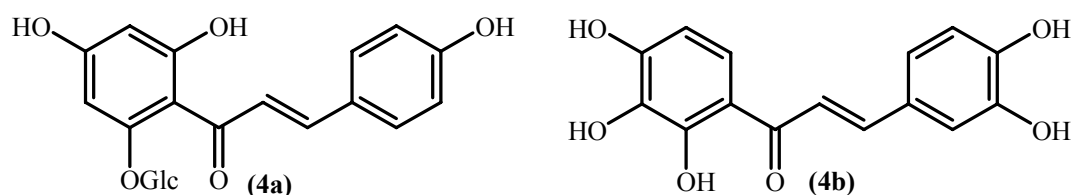


ESQUEMA II

Quando se utilizou o hidróxido de sódio, dissolveram-se as acetofenonas em metanol e deixou-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente (Esquema II). Nos casos em que se utilizou hidreto de sódio como base,<sup>9</sup> dissolveram-se as acetofenonas em tetra-hidrofurano seco, deixando-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e protegida da luz.

#### 1.1.4 Actividade biológica de compostos do tipo calcona

As (*E*)-calconas desempenham um papel vital na natureza dado que actuam como protectores contra radiações ultravioleta, insectos, vírus e bactérias. Além disso, têm uma acção de atracção de polinizadores, visto alguns derivados presentes em plantas serem os responsáveis pela coloração intensa das mesmas (Figura 1). Esta acção atractiva da coloração de folhas e flores sobre os insectos pode contribuir para a polinização directa e cruzada. A presença destes pigmentos amarelos pode ser rapidamente demonstrada expondo as pétalas a vapores de amónia verificando-se que a cor destas muda drasticamente de amarela a vermelha.<sup>10</sup>



**Figura 1** – Exemplos de (*E*)-calconas presentes em plantas: isosalipurposídeo (**4a**) e ocanina (**4b**).

Estes compostos apresentam também importantes propriedades biocidas, biológicas e farmacológicas e são intermediários na síntese e biossíntese de outros flavonóides, como já foi referido anteriormente. De entre as potenciais aplicações que lhes podem ser atribuídas, salientam-se a actividade bactericida, fungicida, insecticida, como antibióticos, inibidores de enzimas e agentes anticancerígenos, etc.<sup>11</sup>

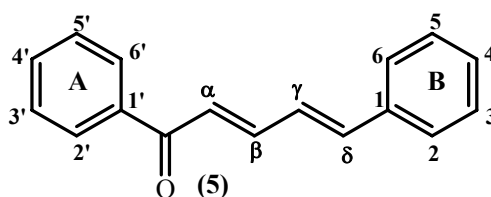
## 1.2 (*E,E*)-Cinamilidenoacetofenonas

### 1.2.1 Ocorrência na natureza

Não são conhecidos compostos naturais com uma estrutura do tipo 2-cinamilidenoacetofenona (**5**), no entanto, existem compostos naturais no chá, tabaco e em alguns alimentos que apresentam estruturas semelhantes a estas cetonas.<sup>12-15</sup>

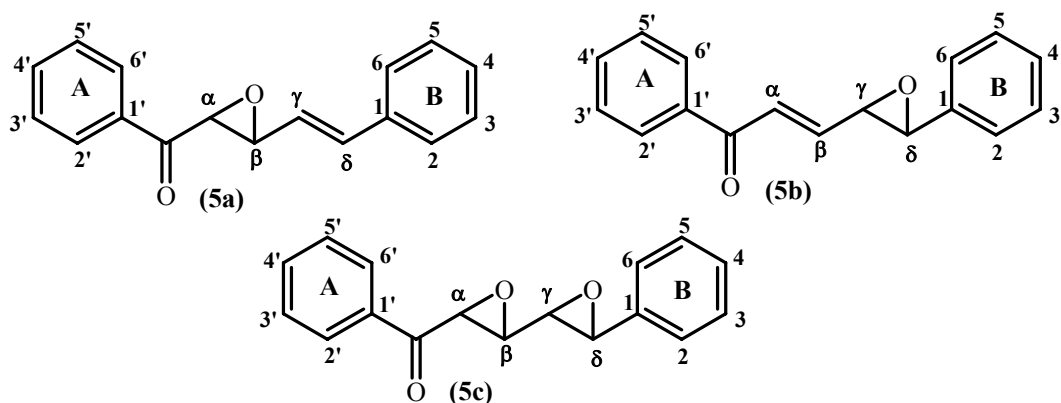
### 1.2.2 Nomenclatura

As referências aos compostos do tipo (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona tem vindo a aumentar e a nomenclatura descrita considera-os como derivados de cetonas. Tal como para as (*E*)-calconas, o anel A é numerado de 1' a 6' e o anel B de 1 a 6 e o sistema de numeração é o indicado na estrutura **5**.<sup>16</sup>

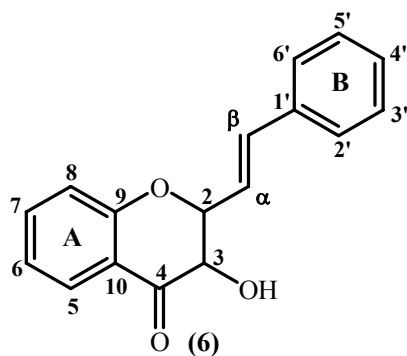


Os monoepóxidos **5a** e **5b** obtidos na transformação das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas serão designados como derivados de 1,5-diaril-2,3-epoxi-4-penteno-1-ona e 1,5-diaril-4,5-epoxi-2-penteno-1-ona, respectivamente. Os diepóxidos do tipo **5c** serão designados como 1,5-diaril-2,3:4,5-diepoxi-1-pentanona. No entanto, por uma questão de simplicidade de discussão dos resultados e caracterização estrutural destes compostos, usar-se-á uma numeração similar às das cinamilidenoacetofenonas e os epóxidos serão referidos genericamente por  $\alpha,\beta$ -epóxido (**5a**),  $\gamma,\delta$ -epóxido (**5b**) e  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido (**5c**).





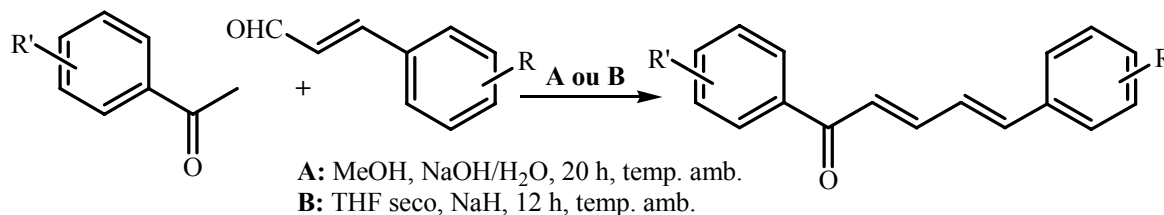
O sistema de numeração das (*E*)-2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas (**6**), obtidos a partir de  $\alpha,\beta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas (**5a**), é similar ao usado para as flavanonas.



### 1.2.3 Síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

São escassas as referências relativamente à síntese destes compostos carbonílicos  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados. O método mais utilizado envolve a condensação, em meio alcalino, de um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado com uma cetona, apropriadamente substituídos.<sup>17</sup>

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas descritas neste trabalho foram sintetizadas por este processo, que consiste na condensação de acetofenonas e cinamaldeídos adequados, em meio fortemente alcalino, usando hidróxido de sódio ou hidreto de sódio e à temperatura ambiente (Esquema III).



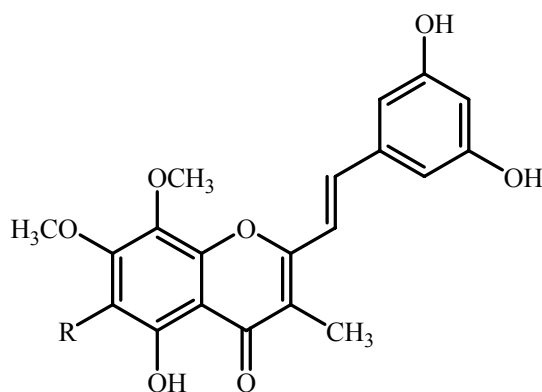
## ESQUEMA III

### 1.3 (E)-2-Estirilcromonas

#### 1.3.1 Ocorrência na natureza

As cromonas são compostos heterocíclicos que se encontram amplamente distribuídas no Reino Vegetal. A descoberta de muitos destes compostos serem os responsáveis pela actividade medicinal de algumas plantas, levou a um crescente interesse tanto no isolamento como na síntese deste tipo de compostos.<sup>18</sup>

As (E)-2-estirilcromonas são uma classe de cromonas pouco abundantes na natureza conhecendo-se somente 2 derivados naturais: a hormotamniona (**7a**, isolada em 1986) e a 6-desmetoxi-hormotamniona (**7b**, isolada em 1991), as quais foram isoladas de extractos da alga *Chrysophaeum taylori* existente na costa nordeste de Porto Rico.<sup>19,20</sup>



**7a)** R = OCH<sub>3</sub> Hormotamniona

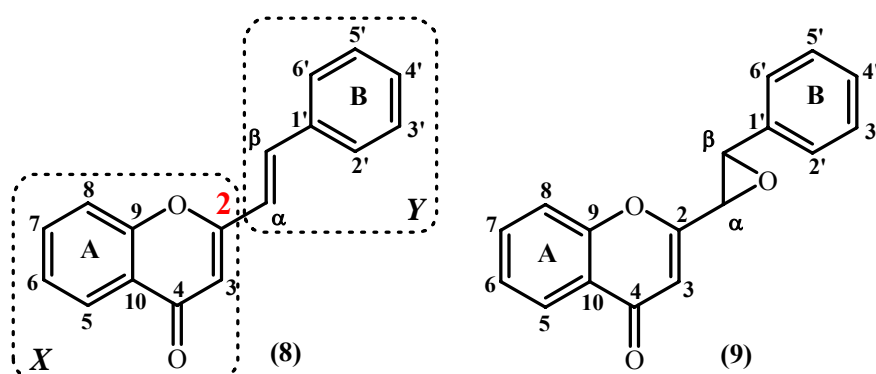
**7b)** R = H 6-Desmetoxi-hormotamniona

#### 1.3.2 Nomenclatura

As cromonas cuja síntese e caracterização estrutural estão descritas ao longo deste trabalho são compostos com esqueleto estrutural do tipo **8**.

A designação de (*E*)-2-estirilcromonas resulta de serem cromonas [parte *X* da estrutura **8**], e de terem no carbono C-2 um grupo estirilo [parte *Y* da estrutura **8**]. O sistema de numeração que será usado neste trabalho é apresentado em **8**.<sup>21,22</sup>

Os epóxidos obtidos na transformação das (*E*)-2-estirilcromonas designam-se como derivados de 2-(2-aryl-1,2-epoxietil)cromona. Mais uma vez e à semelhança do descrito anteriormente para as (*E*)-calconas e (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas, por uma questão de simplicidade, estes epóxidos apresentam um sistema de nomenclatura idêntico ao das 2-estirilcromonas que lhes deram origem e designam-se genericamente por  $\alpha,\beta$ -epóxidos (**9**).



### 1.3.3 Síntese de (*E*)-2-estirilcromonas

O elevado interesse nas aplicações potenciais de (*E*)-2-estirilcromonas levou ao aparecimento de várias rotas de síntese para estes compostos. Assim, podem-se classificar os métodos de síntese destes compostos em seis tipos:<sup>22-25</sup>

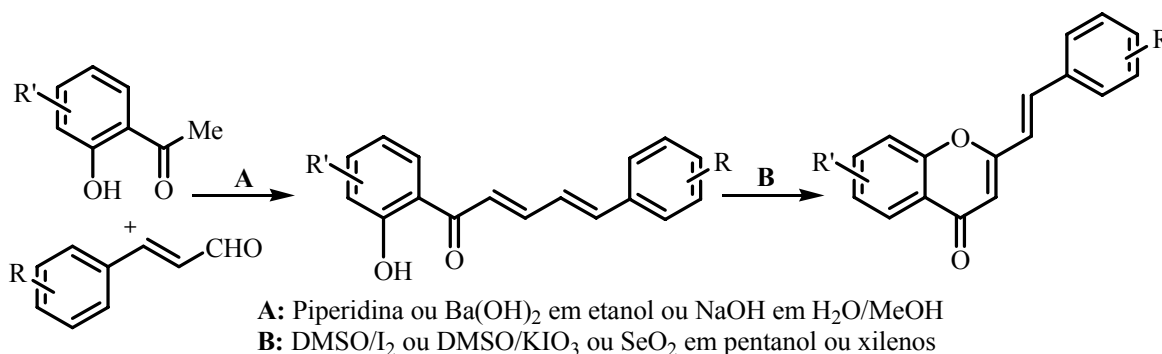
- **Condensação de Allan-Robinson**, partindo de uma 2'-hidroxiacetofenona polioxygenada e um anidrido cinâmico em presença do correspondente cinamato de sódio ou potássio, a cerca de 180 °C.
- **Reacção de Wittig** intramolecular do produto da reacção de cloretos de cinamoílo com [1-(2-hidroxibenzoí)alquilideno]trifenilfosforanos.
- **Condensação aldólica de 2-metilcromonas com benzaldeídos**, em meio alcalino.
- **Ciclização de cetonas acetilénicas**, catalisada por meio ácido.

- **Condensação aldólica de 2'-hidroxiacetofenonas com cinamaldeídos** em meio alcalino originando 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, seguido de ciclização oxidativa destas.
- **Rearranjo de Baker-Venkataraman**, partindo de uma 2'-hidroxiacetofenona e um ácido cinâmico ou seu derivado.

Faz-se em seguida uma ligeira abordagem aos métodos de síntese que foram usados neste trabalho.

### 1.3.3.1 Condensação aldólica/ciclização oxidativa

A condensação aldólica de cinamaldeídos com 2'-hidroxiacetofenonas em meio alcalino origina (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas. A ciclização oxidativa destes compostos com DMSO e na presença de iodo como catalisador, dióxido de selênio ou iodato de potássio, dá origem a (*E*)-2-estirilcromonas (Esquema IV).<sup>26</sup>



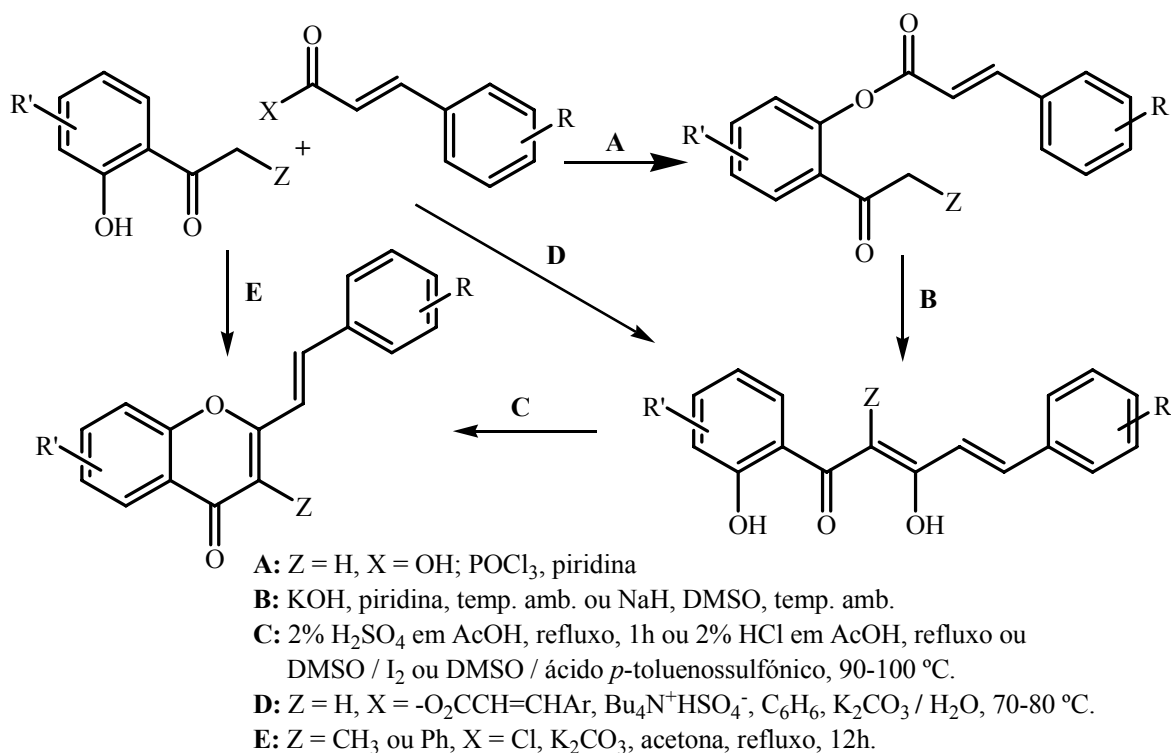
ESQUEMA IV

### 1.3.3.2 Rearranjo de Baker-Venkataraman

Este é o método mais usado na síntese de (*E*)-2-estirilcromonas<sup>27</sup> e para o qual existem numerosas modificações.<sup>28,29</sup> Estas têm como objectivo proporcionar as melhores condições de reacção visto este ser um método que envolve vários passos e que pode ser aplicado a uma grande variedade de compostos.

O método consiste no tratamento de uma 2'-hidroxiacetofenona com um ácido cinâmico ou com um seu derivado, originando a 2'-cinamoíloxiacetofenona

correspondente. Esta por seu turno, sofre uma transposição do grupo cinamoílo em meio básico, dando origem a 2-cinamoíl-2'-hidroxiacetofenonas. Por fim, efectua-se a ciclização para a obtenção de (*E*)-2-estirilcromonas (Esquema V). A ciclização pode ocorrer utilizando vários métodos, sendo os mais comuns aqueles que usam meio ácido forte, misturas de ácido acético e ácido clorídrico ou ácido acético e ácido sulfúrico, e também com ácido *p*-toluenossulfônico ou I<sub>2</sub> em DMSO.



ESQUEMA V

### 1.3.4 Actividade biológica de (*E*)-2-estirilcromonas

As (*E*)-2-estirilcromonas têm sido alvo de intensas pesquisas científicas, devido essencialmente à sua possível utilização na indústria farmacêutica.<sup>25</sup> Estudos de actividade biológica revelaram que a hormotamniona (**7a**) apresenta actividade citotóxica contra algumas células cancerosas humanas, nomeadamente contra células leucémicas P388.<sup>19</sup> A actividade antialérgica, antitumoral e anticancerígena de algumas 2-estirilcromonas obtidas por síntese também já foi comprovada.<sup>24</sup> Possuem ainda a capacidade de inibir a actividade de algumas enzimas, como a ATPase mitocondrial, oxidoreductases e cinases.<sup>30</sup>

Estudos mais recentes revelam que certos derivados sintéticos demonstraram inibir a replicação do vírus HRV 1B e HRV 14, dois tipos de rinovírus humano.<sup>31</sup>

Alguns trabalhos publicados pelo nosso grupo de investigação relataram a actividade antirradicalar de alguns derivados de (*E*)-2-estirilcromonas poli-hidroxiadas, nomeadamente através da avaliação da inibição da enzima xantina oxidase.<sup>32</sup> Este tipo de compostos demonstraram ainda possuir actividade protectora contra a hepatotoxicidade exercida pelo *tert*-butil-hidroperóxido em hepatócitos de ratos<sup>33</sup> bem como capacidade de inibição do sistema oxidativo Cu<sup>2+</sup> em lipoproteínas de baixa densidade do soro humano.<sup>34</sup>

#### **1.4 A importância das reacções de epoxidação de (*E*)-calconas, (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas**

Nos últimos anos o grupo de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro iniciou um programa de trabalho que visa o estabelecimento de novas rotas de síntese de compostos heterocíclicos e a avaliação da actividade antioxidante dos novos compostos. Os resultados já obtidos demonstram que compostos do tipo 2-estirilcromona apresentam importante actividade antioxidante.<sup>32-34</sup> Tendo em consideração os estudos já efectuados e as características estruturais necessárias para um bom agente antioxidante, decidiu-se estudar a preparação de novos produtos hidroxiados. Para o efeito, estudou-se a reactividade de compostos  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados em reacções de epoxidação e tinha-se também por objectivo a possível abertura desses mesmos epóxidos. Assim, a introdução de grupos hidroxilo nas ligações duplas permitiria a preparação de novos compostos polifenólicos, para posterior avaliação da actividade antioxidante, que envolveria essencialmente a avaliação da actividade antirradicalar (radicais DPPH, hidroxilo e peroxilo).

Como veremos ao longo desta parte do trabalho, foi possível realizar um dos principais objectivos que se propôs alcançar, estudar a epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas. Estudou-se também a epoxidação de (*E*)-calconas, essencialmente para estabelecer condições experimentais para a epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas, embora também se tenha

estudado pela primeira vez a sua epoxidação em presença de catalisadores de salen Mn(III).

O estudo de abertura dos epóxidos não foi efectuado porque a epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas origina os correspondentes epóxidos em rendimentos muito baixos, impossibilitando ainda posteriores estudos de avaliação da actividade biológica.

## CAPÍTULO 2

EPOXIDAÇÃO DE SISTEMAS  $\alpha,\beta$ - E  
 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -INSATURADOS CATALISADA  
POR COMPLEXOS DE SALÉN Mn(III)

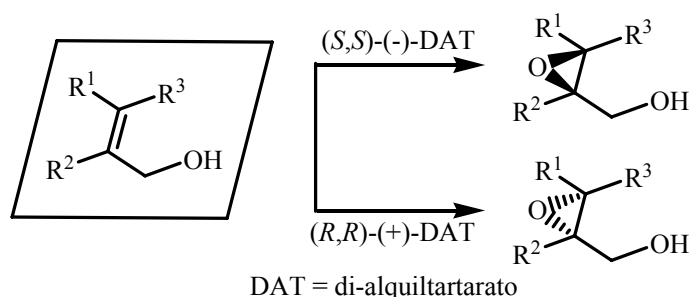




## 2.1 Introdução

Os epóxidos são importantes intermediários em química orgânica. A polaridade e propriedades do anel de três lados fazem com que participem em reacções estereoespecíficas de abertura de anel com nucleófilos, dando origem a compostos difuncionalizados.<sup>35</sup> Epóxidos opticamente activos com dois centros estereogénicos adjacentes são particularmente úteis na preparação de compostos activos apresentando importantes propriedades biológicas e farmacológicas.<sup>36</sup>

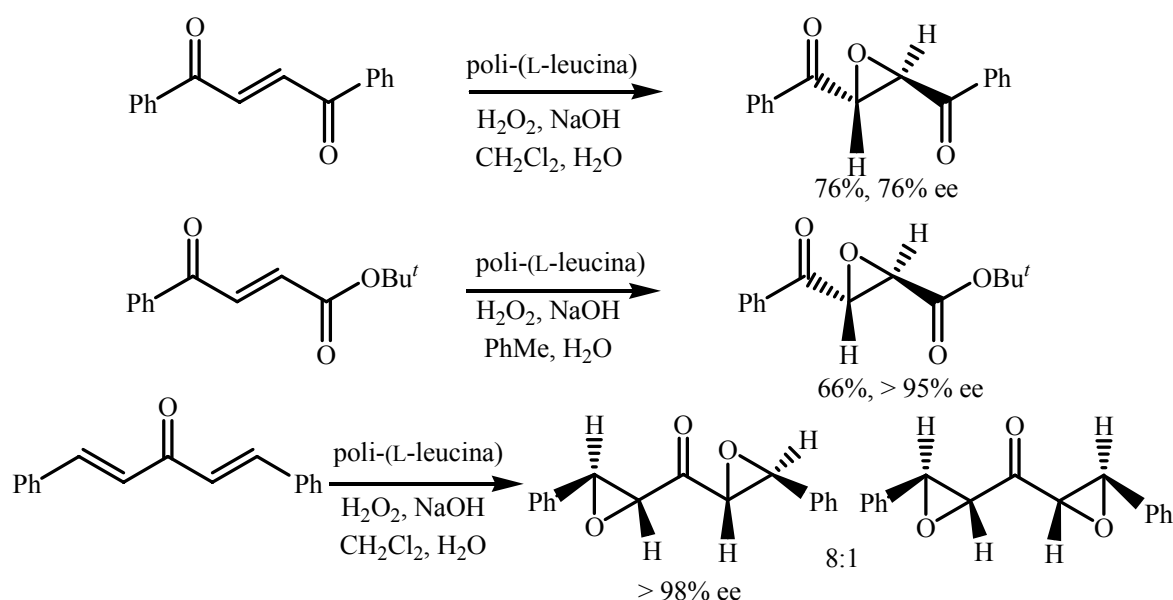
As primeiras tentativas de preparação de epóxidos opticamente activos datam de 1965<sup>37</sup> e, desde então, a epoxidação assimétrica de olefinas tem vindo a ser alvo de diversos estudos.<sup>36,38</sup> Particularmente, o uso de complexos quirais de metais de transição como catalisadores em reacções de epoxidação, são cada vez mais reportados na literatura.<sup>36,39</sup> A epoxidação assimétrica de álcoois alílicos, publicada por Katsuki e Sharpless em 1980,<sup>40</sup> utilizando *terc*-butil-hidroperóxido como oxidante e di-aquiltartaratos de titânio(IV) como catalisadores, é um excelente exemplo deste método catalítico (Figura 2). Obtiveram-se bons rendimentos e com elevada enantioselectividade, sendo geralmente superior a 90 % o excesso enantiomérico (ee).



**Figura 2** - Selectividade diastereofacial na epoxidação de álcoois alílicos usando o sistema titânio-tartarato.

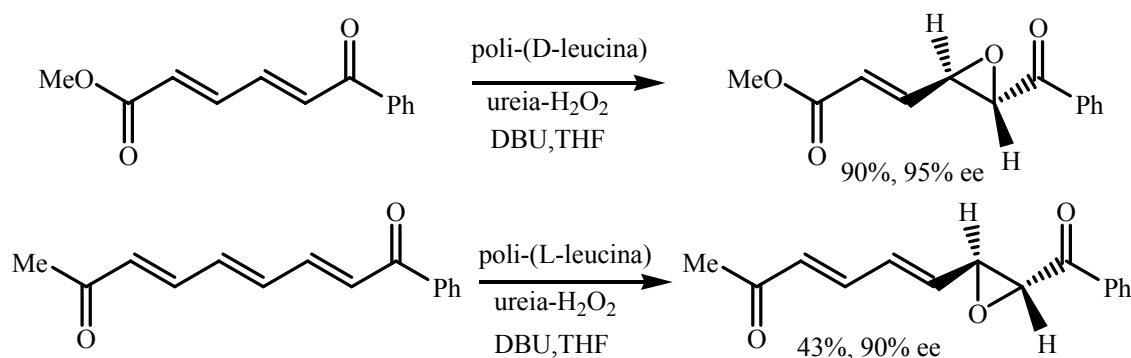
Outra característica importante deste tipo de reacção é a sua quimiosselectividade. O sistema titânio-tartarato é compatível com uma grande variedade de grupos funcionais como por exemplo, acetal, acetileno, amida, éter, epóxido, éster, cetona, nitro, sulfona e uretano; no entanto, sulfitos e fosfinas são oxidados nas condições reaccionais descritas.<sup>41</sup>

A epoxidação assimétrica desenvolvida por Juliá e Colonna usando peróxido de hidrogénio em soluções aquosas básicas e poli-aminoácidos, revelou que uma variedade de substratos, incluindo compostos do tipo calcona, podia ser oxidada a epóxidos opticamente activos.<sup>42,43</sup> Este sistema de oxidação trifásico pode ainda ser aplicado a outras estruturas do tipo enedionas, ceto-ésteres insaturados e enonas (Esquema VI).<sup>44-46</sup>



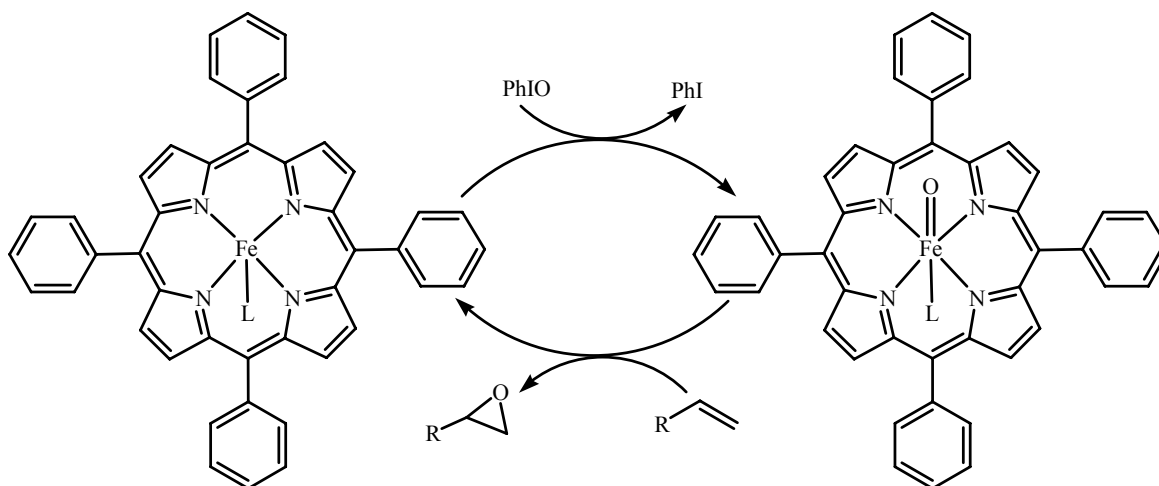
ESQUEMA VI

Mais tarde, o grupo de Stanley Roberts reportou ainda uma variante não aquosa ao método de Juliá-Colonna na epoxidação de dienonas e trienonas (Esquema VII), que inclui igualmente a síntese de  $\alpha,\beta$ -monoepóxidos de cetonas do tipo cinamilidenoacetofenona.<sup>47,48</sup> Estudos mais recentes deste tipo de compostos revelam que a adição de transferidores de fase acelera a reacção de epoxidação usando o método de Juliá e Colonna, originando ceto-epóxidos quirais não racémicos.<sup>49,50</sup>



ESQUEMA VII

Verifica-se um aumento crescente no número de publicações usando metaloporfirinas como catalisadores na epoxidação de alcenos desde o início dos anos 80.<sup>51</sup> Em 1979, Groves *et al.*<sup>52</sup> utilizou o iodosilbenzeno como oxidante na epoxidação de alcenos, usando o complexo porfirínico de Fe(III) (Figura 3).



**Figura 3** – Ciclo catalítico proposto na epoxidação de alcenos catalisada por metaloporfirinas.

*Cis*-olefinas são mais reactivas que *trans*-olefinas em reacções de epoxidação catalisadas por porfirinas usando o iodosilbenzeno como oxidante. Por exemplo, o *cis*-estilbeno é epoxidado pelo Fe(TPP)Cl com 77 % de rendimento, enquanto que o *trans*-estilbeno não reage nas mesmas condições reaccionais.<sup>53</sup> Por seu lado, o uso de porfirinas de manganês originam uma mistura dos isómeros *cis* e *trans*.<sup>54</sup>

O uso de outros oxidantes além do iodosilbenzeno com complexos porfirínicos tanto de Fe(III) como de Mn(III) tem sido amplamente estudados.<sup>55-60</sup>

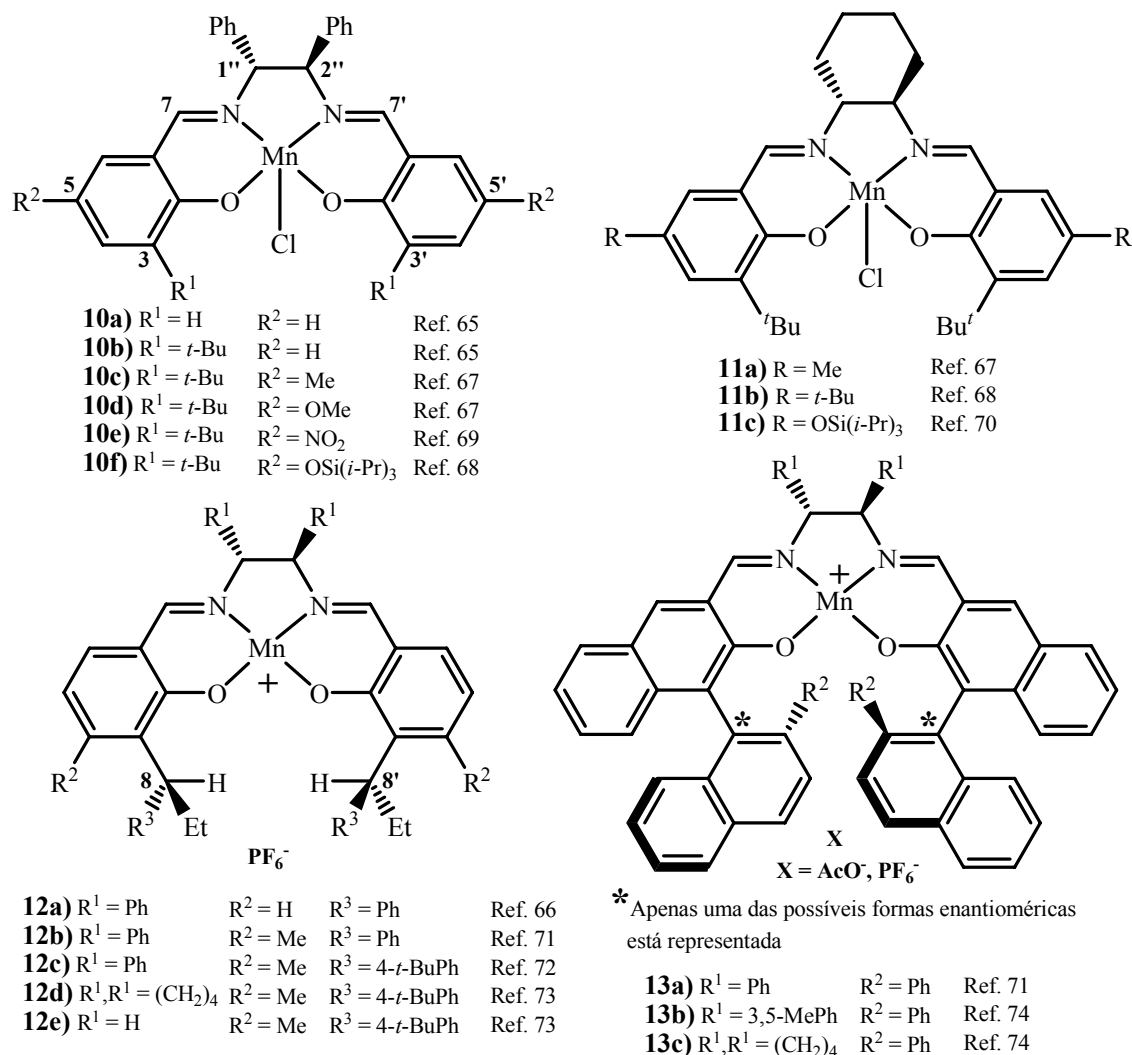
Porfirinas quirais, preparadas de diferentes formas (unidades quirais ligadas a porfirinas já sintetizadas,<sup>61</sup> substituintes quirais introduzidos durante a síntese de porfirinas<sup>62</sup> ou porfirinas quirais sintetizadas sem a introdução de grupos quirais<sup>63</sup>), têm sido usadas como eficientes catalisadores em epoxidações assimétricas.

Datam já há duas décadas desde a utilização de complexos de salen Mn(III) como catalisadores práticos e eficientes na epoxidação assimétrica de alcenos não

funcionalizados *cis*-dissubstituídos, trissubstituídos e tetrassubstituídos. Kochi *et al.*<sup>64</sup> em 1985 foram pioneiros na utilização de catalisadores aquirais de salen Cr(III). Os resultados indicaram que estes complexos catiónicos foram cataliticamente capazes de epoxidar alcenos na presença de quantidades estequiométricas de iodosilbenzeno como oxidante.

A grande inovação na epoxidação assimétrica catalisada por metais de transição de alcenos não funcionalizados ocorre em 1990 quando dois grupos, Jacobsen *et al.*<sup>65</sup> e Katsuki *et al.*,<sup>66</sup> independentemente reportaram o uso de complexos opticamente activos de salen Mn(III) como catalisadores em reacções de epoxidação. Exemplos representativos de catalisadores tipo Jacobsen (**10a-f** e **11a-c**)<sup>65,67-70</sup> e catalisadores tipo Katsuki (**12a-e** e **13a-c**)<sup>66,71-74</sup> estão apresentados na figura 4. Jacobsen *et al.* desenvolveram um procedimento de aplicação prática na síntese em grande escala de um dos catalisadores quirais de salen Mn(III) mais reportado na literatura, o cloreto de *N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexanodiaminomanganês(III) (**11b**).<sup>75</sup> Este catalisador já existe disponível comercialmente em ambas as formas enantiomericamente puras e foi este o catalisador utilizado nas reacções de epoxidação descritas no presente trabalho. Este complexo é estável ao ar e pode ser armazenado por longos períodos de tempo sem decomposição.<sup>76</sup>

Desde então, catalisadores do tipo salen revelaram ser eficientes na epoxidação enantiosselectiva de várias olefinas não funcionalizadas.<sup>77,78</sup>



**Figura 4** – Exemplos de catalisadores do tipo Jacobsen (**10a-f** e **11a-c**) e catalisadores do tipo Katsuki (**12a-e** e **13a-c**).

Faz-se de seguida uma breve abordagem a alguns aspectos relevantes para a epoxidação assimétrica catalisada por complexos de salen Mn(III).

## 2.2 Escolha de oxidantes

Uma das características mais relevantes na epoxidação catalisada por metais de transição e que afectam o rendimento da reacção incluem a natureza do ligando axial e a escolha do oxidante. Geralmente as epoxidações assimétricas são realizadas na presença de quantidades catalíticas de complexos de salen Mn(III) (1-10% mol) com 1 a 2 equivalentes de oxidante e ligando axial em condições de tempo e temperatura variáveis. Os solventes

mais comuns são o diclorometano e o acetonitrilo mas outros solventes podem também ser aplicáveis, inclusivamente sistemas bifásicos.

Várias espécies oxidantes têm sido exaustivamente usadas em estudos de epoxidação catalisados por complexos de salen Mn(III), como doadores de oxigénio, em que se salientam o peróxido de hidrogénio, o iodosilbenzeno, o hipoclorito de sódio, perácidos, oxone e dimetildioxirano. A maior parte destes oxidantes apresenta a desvantagem de, para além dos produtos oxigenados, dar origem a quantidades estequiométricas de subprodutos que têm que ser separados dos epóxidos.

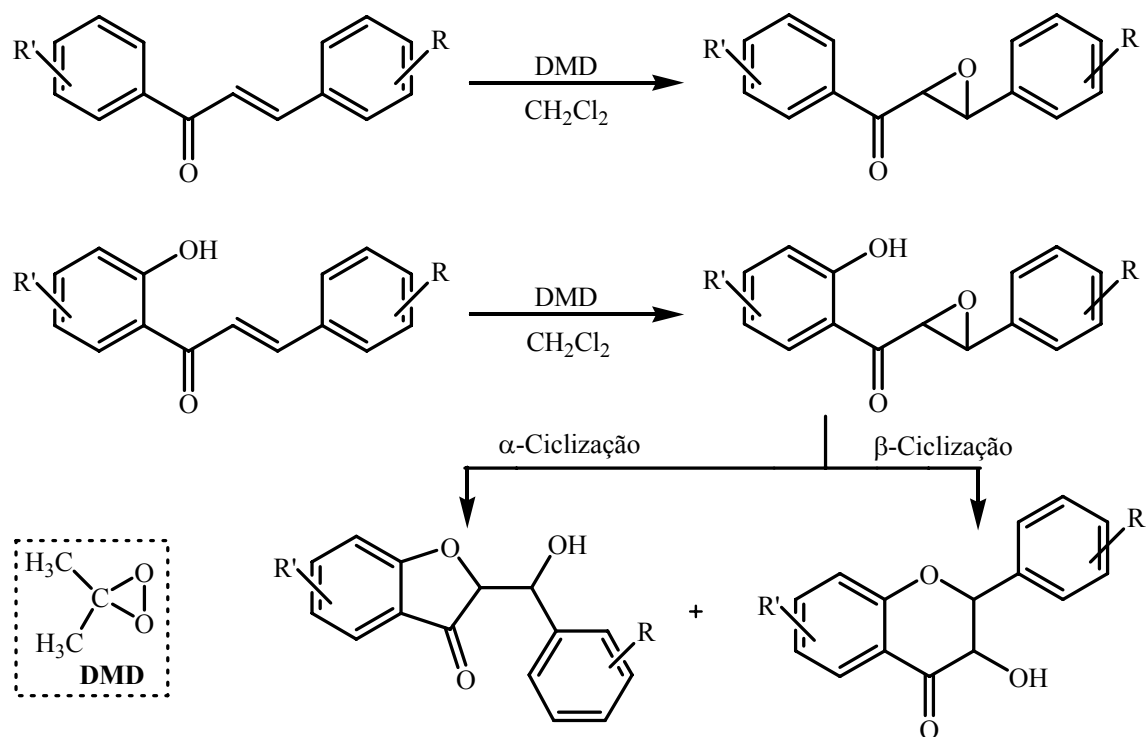
O peróxido de hidrogénio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) é um oxidante particularmente atractivo pois é barato, está disponível comercialmente, é razoavelmente estável dando origem somente a água como subproduto. O maior problema associado a este oxidante é a clivagem homolítica da fraca ligação O-O, que leva à formação de radicais e consequentemente a oxidações indiscriminadas. A clivagem heterolítica da ligação produzindo espécies reactivas metal-oxo pode ser favorecida pelo uso de cocatalisadores heterocíclicos azotados (imidazóis, piridinas, etc.) actuando estes como bases ou como ligandos axiais na catálise de metais de transição.<sup>79,80</sup>

O iodosilbenzeno (PhIO) é uma substância polimérica produzida pelo tratamento de diacetato de iodobenzeno com hidróxido de sódio. As principais características são a sua instabilidade térmica e natureza insolúvel. Kochi *et al.* utilizaram o iodosilbenzeno nos seus estudos pioneiros com complexos aquirais de salen Cr(III) e Mn(III).<sup>65,81</sup> Os primeiros estudos de Jacobsen *et al.*<sup>65</sup> e Katsuki *et al.*<sup>66</sup> e mais tarde os estudos mecanísticos com complexos de salen Mn(III) quirais foram efectuados com iodosilarenos como oxidantes.<sup>82,83</sup>

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é considerado um oxidante barato e comercialmente disponível com muitas aplicações em química orgânica. Tem sido também utilizado em algumas aplicações industriais, como por exemplo ao nível do branqueamento de pastas de papel. É usado como uma solução aquosa e é estável a pH alcalino. Actualmente, o hipoclorito de sódio é um dos mais usados oxidantes terminais em epoxidação assimétrica catalisada por complexos de salen Mn(III).<sup>84-86</sup>

O oxone ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) é um agente oxidante forte, barato e versátil exaustivamente estudado em oxidações catalisadas por metaloporfirinas. O uso de oxone na epoxidação assimétrica catalisada por complexos de salen Mn(III) de alcenos não funcionais tem sido descrita recentemente. Enantioselectividades moderadas a boas têm sido obtidas na epoxidação assimétrica de alcenos ricos em electrões, particularmente se uma grande quantidade (15% mol) de catalisador for usada.<sup>87,88</sup>

O dimetildioxirano (DMD) é um oxidante neutro e solúvel preparado a partir de acetona e oxone.<sup>89,90</sup> Tem sido utilizado na epoxidação de sistemas do tipo calcona, sendo que no caso de derivados hidroxilados na posição 2' foi possível não só obter o correspondente  $\alpha,\beta$ -epóxido mas também os produtos de  $\alpha$ - e  $\beta$ -ciclização destes, respectivamente em 2-( $\alpha$ -hidroxibenzil)-3-cumaranonas e 3-hidroxiflavanonas (Esquema VIII).<sup>89,91</sup>

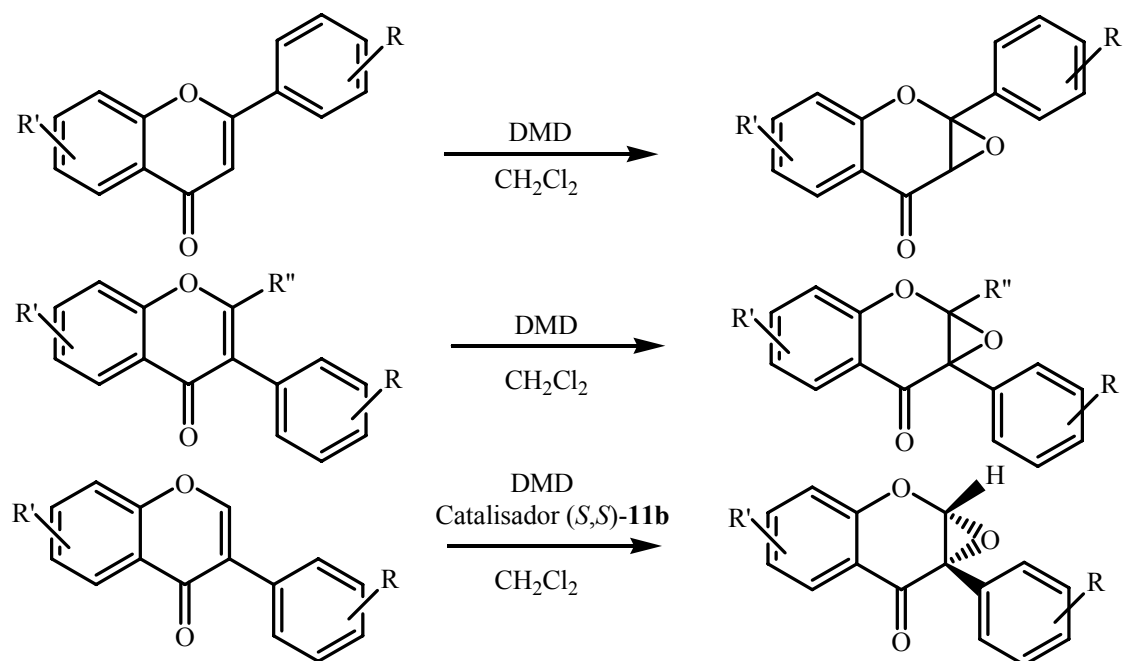


ESQUEMA VIII

Adam *et al.* reportaram pela primeira vez a conversão de flavonas<sup>92</sup> nos respectivos epóxidos utilizando o DMD como oxidante e ainda a epoxidação assimétrica de

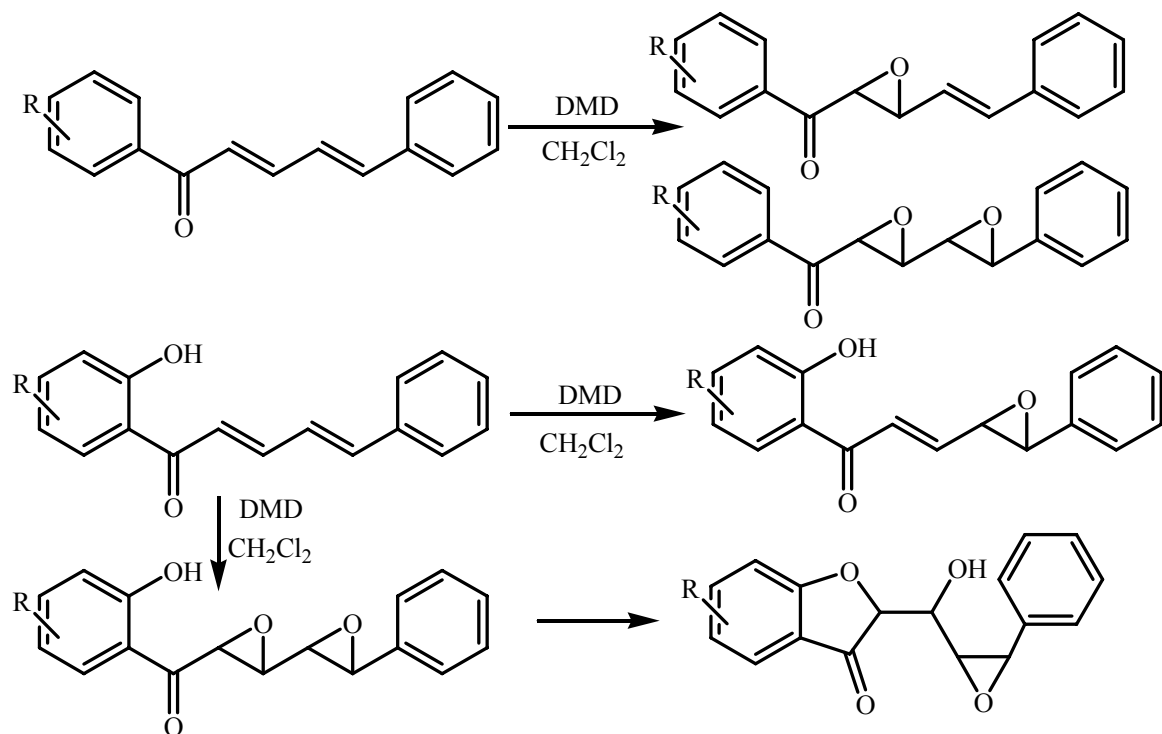


isoflavonas substituídas na posição 2.<sup>93</sup> A epoxidação de isoflavonas utilizando catalisadores do tipo Jacobsen também foi reportada por este grupo (Esquema IX).<sup>94,95</sup>



ESQUEMA IX

A epoxidação de  $(E,E)$ -cinamilidenoacetofenonas envolvendo o uso de dimetildioxirano como fonte de oxigênio foi reportada por Lévai *et al.* (Esquema X).<sup>96</sup>



ESQUEMA X

Usando um excesso de DMD obteve-se uma mistura diastereomérica de  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxidos e em alguns casos foi também possível isolar  $\alpha,\beta$ -monoepóxidos como produtos minoritários. A epoxidação de (*E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas levou à formação de misturas diastereoméricas de  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxidos bem como de  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos como produtos minoritários. Durante o processo de purificação cromatográfica, os  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxidos foram transformados em derivados de cumaranona, produtos estes que foram isolados e caracterizados por RMN (Esquema X).

## 2.3 Efeito do ligando axial

Katsuki *et al.* foram os primeiros autores a descreverem o efeito de ligandos em reacções de epoxidação assimétrica conduzida com iodosilbenzeno como oxidante. Verificaram que ligandos dadores de electrões como o 2-metil-imidazol e derivados do *N*-óxido de piridíneo aumentaram a enantioselectividade.<sup>97</sup> No entanto, a adição de um ligando dador de electrões (2-metil-imidazol) provocou um efeito negativo na epoxidação do *trans*-estilbeno.<sup>72,97</sup>

Ligandos heterocíclicos azotados têm sido de elevada importância no sucesso de reacções de epoxidação assimétrica. Ligandos como *N*-óxidos de piridíneo, piridinas e imidazóis, influenciam a proporção, rendimento, estereoselectividade e enantioselectividade da reacção de epoxidação catalisada por complexos de salen Mn(III), com uma vasta gama de oxidantes.<sup>97</sup>

Kochi *et al.* verificaram nos seus estudos cinéticos e estruturais de epoxidação catalisada por complexos de salen-ião metálico que a adição de um ligando como o *N*-óxido de piridíneo estabiliza o intermediário oxo-ião metálico via coordenação axial (ver sub-capítulo 2.6) resultando num aumento da proporção da reacção e no rendimento da epoxidação.<sup>64,98</sup>

Existem outros modos possíveis de acção dos ligandos. As bases azotadas podem aumentar o rendimento da epoxidação baixando a acidez de Lewis dos complexos salen Mn(III) e suprimindo alguns passos de reacções indesejáveis (formação de produtos secundários que resultaram da abertura do anel de epóxido) e por decréscimo da contribuição de passos de epoxidação não catalisados.<sup>98</sup>

## **2.4 Efeitos do substrato**

### **Alcenos terminais**

A epoxidação de olefinas conjugadas com grupos insaturados, catalisada por complexos de salen Mn(III), apresenta geralmente enantioselectividade mais elevada do que em olefinas não conjugadas. A epoxidação de olefinas conjugadas com espécies oxigénio-salen-Mn envolve a formação reversível de metaloxetano e irreversível formação de radical, obtendo-se elevada enantioselectividade (ver considerações mecanísticas – item 2.6).

Alcenos terminais como é o caso do estireno, revelaram inesperadamente baixas enantioselectividades em inúmeras condições reacionais de epoxidação. Este facto tem sido explicado pela formação de produtos secundários (por exemplo benzaldeído e álcool benzílico), que no caso de alcenos dissustituídos tem dado origem à formação de diastereómeros, mas no caso de alcenos monossustituídos, origina racemização parcial dado que se formam os dois enantiómeros.<sup>64,78</sup> Jacobsen *et al.* resolveram este problema usando MCPBA (ácido *meta*-cloroperbenzóico) como oxidante estequiométrico na presença de um excesso de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) como ligando axial, a baixas temperaturas (-78 °C). A presença do NMO foi indispensável uma vez que na ausência dele e em outras condições similares se obtiveram epóxidos racémicos.<sup>69</sup>

### **Alcenos *cis*-dissustituídos**

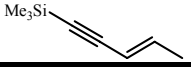
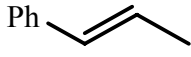
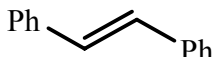
Alcenos conjugados *cis*-dissustituídos cíclicos e acíclicos com grupos arilo, alcenilo e alcinilo são geralmente bons substratos em reacções de epoxidação catalisadas por Mn(III). Elevadas enantioselectividades têm sido alcançadas na epoxidação de derivados do 2,2-dialquilcromeno com vários oxidantes.<sup>85</sup> Alcenos simples alquilsustituídos não conjugados apresentam uma reactividade mais baixa do que olefinas conjugadas, originando baixos rendimentos e pobres enantioselectividades. Esta diferença na reactividade e selectividade entre alcenos conjugados e não conjugados é explicada assumindo diferentes efeitos estéreos e electrónicos para as duas situações. Epoxidação de 1,3-ciclodienos apresentam rendimentos e enantioselectividades variáveis, embora se tenha observado excessos enantioméricos superiores a 90 %.<sup>70,99</sup>

Enquanto que *cis*-alcenos simples alquilsubstituídos são epoxidados com elevada estereosseletividade (elevada razão *cis/trans*), a epoxidação de *cis*-alcenos conjugados origina uma mistura de epóxidos *cis/trans*.<sup>78</sup> Alcenos substituídos com grupos arilo originam predominantemente *cis*-epóxidos como produtos, enquanto que dienos e eninos conjugados originam *trans*-epóxidos.<sup>100</sup> Estes resultados são explicados assumindo que a reacção de epoxidação envolve um mecanismo via intermediário radical (ver sub-capítulo 2.6). Este fenómeno tem sido usado propositadamente na síntese de *trans*-epóxidos a partir de *cis*-alcenos.<sup>101</sup> Mais ainda, Jacobsen *et al.* verificaram que a epoxidação de *cis*-alcenos na presença de sais de amónio quaternários quirais, origina preferencialmente *trans*-epóxidos. A base mecanística para este facto não se encontra estabelecida.<sup>102</sup>

### Alcenos *trans*-dissubstituídos

A catálise envolvendo complexos de salen Mn(III) na epoxidação assimétrica de alcenos *trans*-dissubstituídos apresenta diversas limitações. Como esperado pelo modelo lateral de aproximação do alceno ao complexo de salen Mn(III) (ver sub-capítulo 2.6), as enantiosseletividades são geralmente baixas a moderadas e altamente dependentes do catalisador e das condições reaccionais (Tabela 1).<sup>77</sup>

**Tabela 1** – Epoxidação assimétrica de olefinas *trans*-dissubstituídas usando complexos de salen Mn(III) como catalisadores.

Substrato	Catal.	Solvente	Oxid.	Temp.	$\eta$ (%)	ee	Ref.
	<b>11b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	temp. amb.	23	46	85
	<b>11b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		34	47	78
	<b>12a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhIO	temp. amb.	32	56	72
	<b>12c</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	temp. amb.	61	9	72
	<b>11b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	temp. amb.	---	25	78
	<b>12c</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	temp. amb.	65	62	72
	<b>13a</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	temp. amb.	37	67	78
	<b>13a</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	0 °C	30	73	78
	<b>13a</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	-20 °C	37	77	78
	<b>12c</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	-40 °C	17	81	78

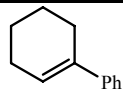
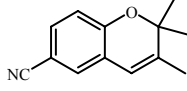
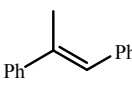
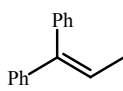
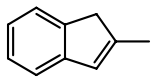
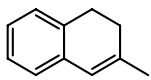
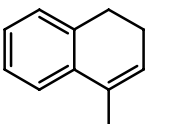
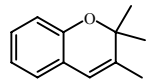
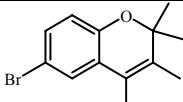
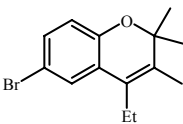
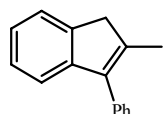
Por exemplo, obtém-se elevada enantiosseletividade na epoxidação do *trans*- $\beta$ -metilestireno catalisada por salen Mn(III) quando o catalisador **12a** é usado na presença de 2-metil-imidazol. Maior enantiosseletividade é observada na epoxidação do *trans*-

estilbeno quando o catalisador **13a** é usado a baixa temperatura na ausência de ligando axial (Tabela 1).

### Alcenos tri- e tetrassubstituídos

Complexos quirais de salen Mn(III) revelaram ser catalisadores altamente selectivos na epoxidação enantiosselectiva de vários alcenos trissubstituídos conjugados cíclicos e acíclicos (Tabela 2, entradas 1-8).<sup>103,104</sup>

**Tabela 2** - Epoxidação assimétrica de olefinas tri- e tetrassubstituídas usando complexos de salen Mn(III) como catalisadores.

Entrada	Substrato	Catal.	Solvente	Oxid.	Temp.	$\eta$ (%)	ee	Ref.
1		<b>11b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	0 °C	69	93	103
2		<b>11b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	0 °C	82	> 98	85
3		<b>11b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	0 °C	87	88	103
4		<b>11b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	0 °C	91	95	103
5		<b>13b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	-20 °C	91	88	104
6		<b>13b</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	-20 °C	48	92	104
7		<b>13b</b>	CH <sub>3</sub> CN	PhIO	-20 °C	41	96	104
8		<b>13b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	-20 °C	88	> 99	104
9		<b>11a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	0 °C	84	96	105
10		<b>11a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	0 °C	81	97	105
11		<b>11c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOCl	0 °C	90	90	105

Este facto é em certa medida inesperado dado que os alcenos trissubstituídos deveriam reagir com os complexos de salen Mn(III) de uma forma similar aos *trans*-alcenos, atendendo à geometria do estado de transição que envolve uma simples aproximação lateral do alceno ao centro metálico do complexo (ver sub-capítulo 2.6). Jacobsen *et al.* interpretaram a elevada enantiosselectividade observada em alcenos trissubstituídos pelo modelo lateral de aproximação,<sup>103</sup> enquanto que Katsuki *et al.* usaram um modelo envolvendo interacções tanto estéreas como electrónicas.<sup>104</sup>

Jacobsen *et al.* estudaram também a epoxidação assimétrica de vários alcenos tetrassubstituídos com diferentes complexos de salen Mn(III) (Tabela 2, entradas 9-11). Os resultados (rendimentos e excessos enantioméricos) variaram significativamente mas foram obtidas elevadas enantiosselectividades com certos substratos. Não se conseguiu explicar este facto pelo modelo lateral de aproximação.<sup>105</sup>

## 2.5 Efeitos estéreas e electrónicos

Requisitos estéreas e electrónicos são reconhecidos como sendo essenciais para uma catálise eficaz. Jacobsen *et al.* observaram que a introdução de substituintes *terc*-butilo nas posições C-3 e C-3' no ligando salicilideno (ver figura 4, página 23) eram necessários para a obtenção de elevada enantiosselectividade. O efeito do substituinte nas posições C-3 e C-3' pode analisar-se comparando as estruturas dos catalisadores **10a** e **10b**. O catalisador não substituído **10a** apresenta baixa enantiosselectividade e a incorporação de substituintes volumosos em C-3 e C-3' (catalisador **10b**) aumenta consideravelmente a selectividade.<sup>65,106</sup> A presença de grupos mais volumosos que o *terc*-butilo nas posições C-3 e C-3' (catalisador **13a**) induz efeitos ligeiramente positivos ou mesmo negativos na selectividade da reacção de epoxidação.<sup>106</sup>

Jacobsen *et al.* usaram o complexo de salen Mn(III) **11b**, que possui grupos *terc*-butilo nas posições C-5 e C-5' bem como nas posições C-3 e C-3', o que faz dele um excelente catalisador para a epoxidação de *cis*-olefinas. Este facto deve-se a razões estéreas em que a presença destes grupos volumosos faz com que aproximação da olefina ao catalisador se faça pelo lado da ponte diimínica, menos impedido estericamente (ver sub-capítulo 2.6).<sup>67</sup>

Katsuki *et al.* desenvolveram uma série de complexos de salen Mn(III) (**12a-e** e **13a-c**) com quatro centros estereogénicos, dois na ponte diimínica e dois nas posições C-8 e C-8'

(ver figura 4, página 23). A conformação dos substituintes quirais das posições C-8 e C-8' apresentou uma influência considerável na indução assimétrica. Por exemplo, um aumento do volume do substituinte nas posições C-8 e C-8' (4-*terc*-butilfenilo no catalisador **12c** vs. fenilo no catalisador **12b**), promoveu o aumento da eficiência catalítica.<sup>107,108</sup>

Geralmente os catalisadores do tipo Katsuki não são tão eficientes na epoxidação de *cis*-alcenos como os catalisadores do tipo Jacobsen. Katsuki descreveu que a indução assimétrica de *cis*-alcenos é controlada preferencialmente pela quiralidade na ponte diimínica e os *trans*-alcenos pela quiralidade nas posições C-8 e C-8' (catalisador **12e**).<sup>66,109</sup> Katsuki *et al.* também sintetizaram complexos de salen Mn(III) possuindo quiralidade axial nas posições C-3 e C-3' (**13a-c**), resultando num aumento da enantioselectividade da reacção de epoxidação.<sup>71,73</sup>

A presença e as propriedades dos substituintes nas posições C-5 e C-5' no ligando de salicilideno apresenta uma significativa, embora geralmente menos importante, influência na enantioselectividade da epoxidação (ver figura 7, página 23). Por exemplo, o catalisador **11b** com substituintes *terc*-butilo nas posições C-5 e C-5' proporciona maior selectividade do que o complexo **11a**, devido à presença de substituintes menos impedidos como é o caso do grupo metilo.<sup>67</sup>

A estrutura diimínica também afecta a indução assimétrica nas reacções de epoxidação e foram observados diferentes efeitos dependendo do tipo de catalisador. Jacobsen *et al.* descreveram que o aumento do impedimento estérico da parte diimínica (*trans*-1,2-dimesitiletilenodiamino vs. *trans*-1,2-difeniletilenodiamino) resulta numa diminuição da reactividade e da enantioselectividade.<sup>67</sup> No entanto, Katsuki *et al.* relataram que o catalisador com um substituinte volumoso na parte diimínica **13c** revelou ser um catalisador bastante eficaz.<sup>73</sup>

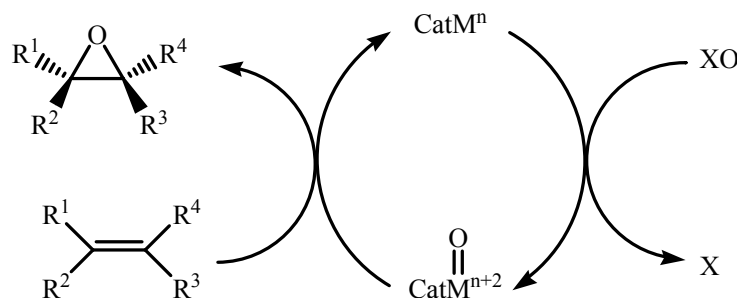
Os efeitos electrónicos dos substituintes no ligando de salicilideno na reactividade de complexos de salen Mn(III) são estudados desde os anos 80 por Kochi *et al.*<sup>98</sup> A presença de grupos substituintes sacadores de electrões, como por exemplo cloro e nitro nas posições C-5 e C-5' aumenta a actividade catalítica do complexo. Assim, a epoxidação do 1-octeno catalisada por complexos de salen com substituintes dadores nas posições C-5 e C-5' (grupos metoxilo) origina o óxido de 1-octeno em baixos rendimentos, enquanto que

aqueles com substituintes 5,5'-dicloro e 5,5'-dinitro, originam os melhores rendimentos de epoxidação, 41% e 59 %, respectivamente.

Jacobsen *et al.* demonstraram que a natureza electrónica do substituinte nas posições C-5 e C-5' também influenciam significativamente a enantiosselectividade. Complexos com substituintes dadores de electrões apresentam maior enantiosselectividade do que complexos com substituintes sacadores de electrões.<sup>68</sup> No entanto, Katsuki *et al.* obtiveram resultados um pouco diferentes com os seus catalisadores. A introdução do substituinte metoxilo na unidade de salicilideno resultou numa ligeira diminuição da enantiosselectividade da epoxidação. A natureza deste substituinte afecta a reactividade das espécies de oxigénio, e assim influencia a enantiosselectividade na formação do intermediário de metaloxetano (ver considerações mecanísticas – sub-capítulo 2.6).<sup>83</sup>

## 2.6 Considerações mecanísticas

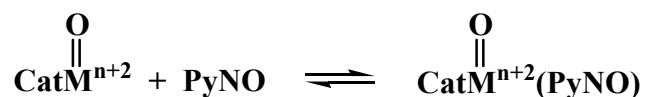
A epoxidação de alkenos com complexos de salen Mn(III) é geralmente aceite como um processo através do qual se formam espécies oxo-ião metálico análogas aos intermediários oxo-ferro(V), que participam nas reacções de oxidação mediadas pelo citocromo P-450.<sup>110</sup> Estes complexos reagem com oxidantes, tais como peróxido de hidrogénio, iodosilarenos, hipoclorito de sódio, que são capazes de doar um átomo de oxigénio, para formar espécies oxo-ião metálico, que posteriormente doa o oxigénio ao substrato. Este conceito de mecanismo de oxidação foi apresentado por Groves *et al.*<sup>111</sup> e continua a ser amplamente aceite (Figura 5).



**Figura 5** – Epoxidação assimétrica de alkenos catalisada por complexos com iões de metais de transição. CatM = complexo de ião do metal de transição (Cat = porfirina ou salen); XO, dador do átomo de oxigénio (ex. PhIO, NaOCl, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).



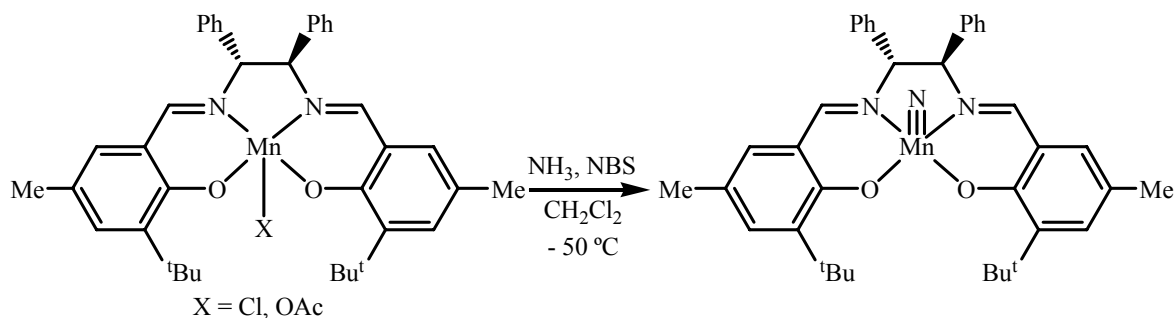
A reacção de epoxidação pode ainda ser afectada pela presença de ligandos dadores de electrões como por exemplo o *N*-óxido de piridíneo, em que há formação de um aducto hexacoordenado pode reflectir-se na diferença de reactividade das espécies oxo-ião metálico:



A transferência do oxigénio do ião metálico para o alceno resulta na perda de dois electrões pelo complexo metálico. Assim sendo, metais como o Fe(III), Mn(III), Cr(III) e Ru(III), que são capazes de alternar entre dois estados de oxidação, são eficazes em catálise que envolve a transferência de oxigénio.

Enquanto que a alta eficiência do método de epoxidação envolvendo catalisadores de salen Mn(III) é vastamente conhecida, o mecanismo exacto deste tipo de reacção continua controverso. Existem três questões mecanísticas que necessitam de elucidação: a) a estrutura do complexo oxigénio-Mn(V); b) a trajectória de aproximação do alceno; c) o mecanismo de transferência de oxigénio do complexo oxigénio-Mn(V) para a dupla ligação da olefina.

A estrutura de vários complexos quirais de salen Mn(III) foram determinados por difracção de raios-X e apresentam uma conformação quase planar.<sup>65,112</sup> No entanto, Katsuki *et al.* mostraram que certos complexos de salen Mn(III) possuem uma estrutura não planar do tipo “shallow stepped (degrau de escada pouco pronunciado)”.<sup>113,114</sup> Por outro lado, a estrutura das espécies oxigénio-Mn(V) não são totalmente conhecidas e podem divergir, em alguma extensão, dos complexos de salen Mn(III).<sup>112</sup> De facto, alguns cientistas propõem estruturas não planares (torcidas, enroscadas, dobradas, espalmadas)<sup>83,114,115</sup> para o catalisador activo, enquanto que outros confirmam o modelo planar.<sup>65,67</sup> Jørgensen *et al.* sintetizaram um complexo quiral nítrico de salen Mn(V) contendo uma ligação M≡N (Esquema XI), um átomo de azoto análogo às espécies oxigénio-Mn(V) e caracterizaram-no por difracção de raios-X.<sup>116</sup> Não foram observados desvios significativos duma estrutura quase planar.

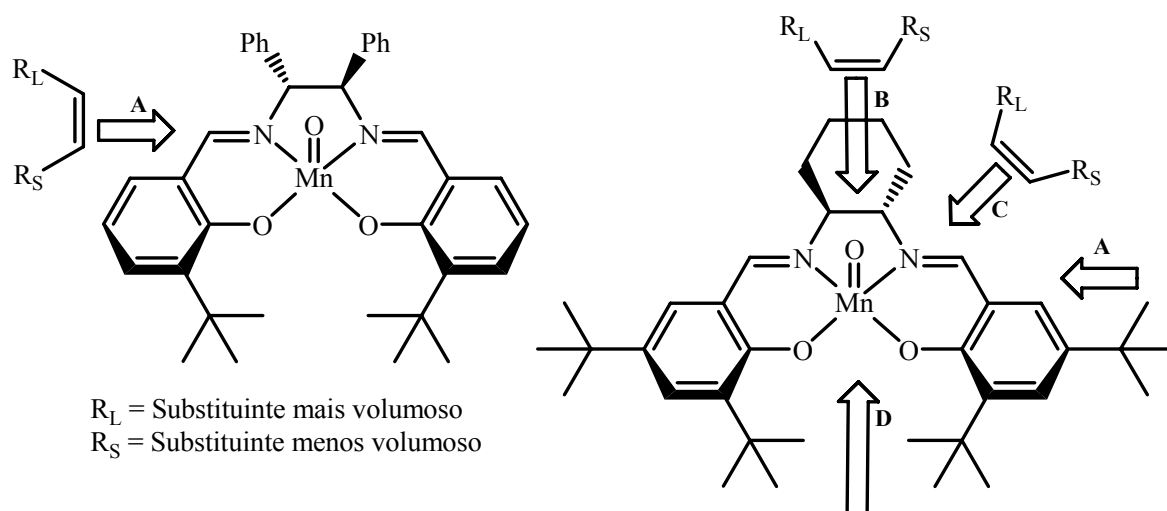


### ESQUEMA XI

Diferentes modelos de aproximação do alceno ao centro metálico no complexo Mn-oxo têm sido propostos (Figura 6).<sup>74,77,117</sup> Jacobsen *et al.* propuseram modelos de aproximação alternativos para catalisadores tipo 1,2-diaminociclo-hexano e tipo 1,2-difeniletileno, baseando o seu modelo nos efeitos estéreis assumindo espécies oxo planares.<sup>71,73</sup> O modelo **A** de aproximação da olefina foi proposto para catalisadores do tipo 1,2-difeniletileno enquanto que o modelo do tipo **B**, com aproximação pelo lado da ponte dimérica, foi proposto para sistemas tipo 1,2-diaminociclo-hexano, devido à presença dos grupos volumosos *terc*-butilo nas posições C-5 e C-5'. Katsuki *et al.* propuseram outro modelo de aproximação para alcenos conjugados (via **C**, ao longo do eixo de ligação N-Mn), devido a interações  $\pi$ - $\pi$  e efeitos estéricos entre o anel benzênico do complexo de salen e os substituintes do alceno.<sup>99,117</sup> Mais tarde eles refinam este modelo e a aproximação do tipo **A** também foi aceita baseada numa estrutura não planar (dobrada) das espécies-oxo.<sup>113</sup> Finalmente Houk *et al.*<sup>118</sup> sugeriram que o alceno poderia atacar o centro metálico do catalisador de salen através da via **D** (aproximação ao longo do eixo entre os dois anéis aromáticos fenólicos), e que não foi aceita por outros grupos. Este modelo era baseado numa estrutura ligeiramente torcida do catalisador e que resultava num ângulo entre os dois anéis aromáticos fenólicos.

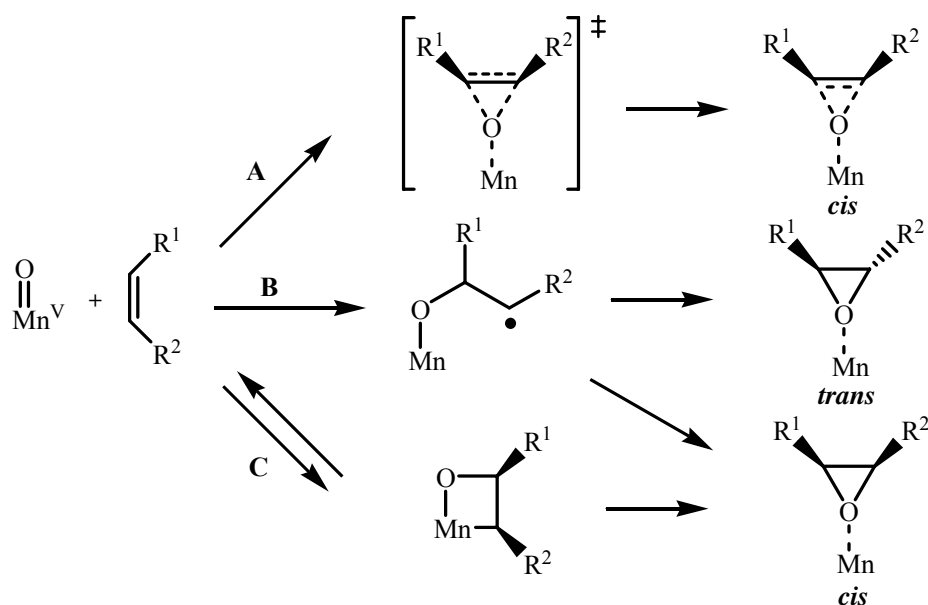
A figura 6 sumariza as várias possibilidades de trajetórias de ataque dos alcenos aos complexos salen-Mn(V)-oxo.

Uma característica comum a todos estes modelos é que conseguem explicar razoavelmente bem o êxito estereoquímico da epoxidação assimétrica catalisada por complexos de salen Mn(III).



**Figura 6** - Trajetórias de ataque de alkenos a complexos de salen-Mn(V)-oxo.

No entanto, o modelo de transferência de oxigénio do complexo oxo-Mn(V) à dupla ligação do aleno é um ponto mecanístico controverso. A figura 7 resume as principais propostas de transferência de oxigénio, que podem ocorrer segundo a formação de diversos intermediários.<sup>41,83,119-121</sup>



**Figura 7** – Possíveis mecanismos de transferência de oxigénio na reação de epoxidação catalisada por complexos de salen Mn: **A**, reação concertada; **B**, reação via intermediário radicalar, **C**, reação via intermediário oxetano.

*Cis*-alcenos reagiram estereoespecificamente em epoxidação assimétrica catalisada por complexos de salen Mn(III), resultando exclusivamente nos correspondentes *cis*-epóxidos. Assim, a epoxidação foi proposta seguir a via concertada (**A**).<sup>122</sup>

Alternativamente a epoxidação de alguns *cis*-alcenos conjugados produziram misturas de *cis*- e *trans*-epóxidos. Esta perda de estereoespecificidade foi explicada por Jacobsen *et al.*, assumindo a via radical (**B**), que permite a rotação da ligação C-C para originar ambos os epóxidos *cis* e *trans*.<sup>122</sup> Katsuki *et al.* também sugeriram um mecanismo radicalar no que diz respeito à epoxidação de alcenos conjugados.<sup>66</sup>

A via manganoxetano (**C**) foi proposta por vários autores e criticada por outros.<sup>83,115</sup> Estudos recentes de química quântica baseada na teoria da densidade funcional sugeriram que a formação do manganoxetano é menos favorecida que a formação do radical da via **B**.<sup>123</sup>



# CAPÍTULO 3

## ESTUDOS DE EPOXIDAÇÃO DE (*E*)-CALCONAS, (*E,E*)-CINAMILIDENOACETOFENONAS E (*E*)-2-ESTIRILCROMONAS

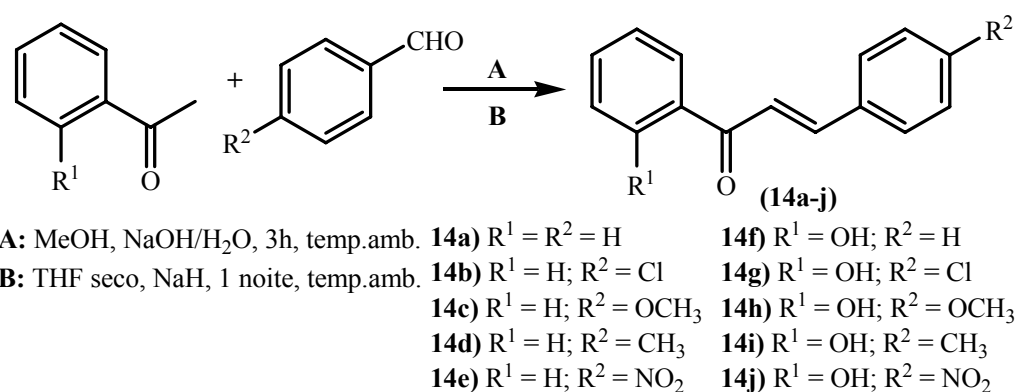


### 3.1 Estudos preliminares nas reacções de epoxidação de (*E*)-calconas

#### 3.1.1 Preparação de (*E*)-calconas

As (*E*)-calconas (**14a-j**) foram preparadas por condensação aldólica, em meio básico, de acetofenonas com benzaldeídos, ambos adequadamente substituídos.

As (*E*)-calconas (**14a-d,f-i**) foram preparadas pelo método A<sup>124</sup> enquanto que as (*E*)-calconas (**14e**) e (**14j**) tiveram de ser preparadas pelo método B<sup>9</sup> (Esquema XII), visto as condições alcalinas do meio serem mais suaves, evitando a oxidação do benzaldeído, no meio reaccional.



ESQUEMA XII

#### 3.1.2 Estudos de epoxidação de (*E*)-calconas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante e sem recurso a catalisadores

A epoxidação de olefinas, utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante, tem sido reportada por vários autores. A maior parte dos métodos descritos na literatura envolvem a utilização de catalisadores, como por exemplo, poliaminoácidos,<sup>125</sup> porfirinas<sup>126</sup> e derivados de açúcares.<sup>127</sup> No entanto, sabendo que a epoxidação de calconas também pode ser efectuada com sucesso e sem o recurso a catalisadores, optou-se por iniciar este estudo por esta vertente.

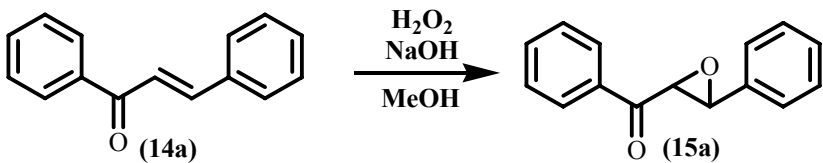
O método simples apresentado por Weitz e Scherffer,<sup>128</sup> publicado há quase um século, é vastamente utilizado na epoxidação de sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados. Este método utiliza



como oxidante o peróxido de hidrogénio e necessita de meio básico para que a epoxidação ocorra.

Assim sendo, aplicaram-se as condições apresentadas por Lévai *et al.*<sup>93</sup> na epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**) (numa escala de 100 mg; 0,5 mmol). Verificou-se que aplicando esta metodologia, a (*E*)-calcona (**14a**) era degradada no meio reaccional (Tabela 3, entrada 1A). Pode pensar-se que talvez o meio fosse demasiado básico, pelo que se decidiu diminuir a quantidade de base. Após 2 horas de reacção, verificou-se a presença de um novo produto, diferente de reagente de partida, e que após tratamento da reacção e análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, revelou ser o produto desejado, o epóxido da calcona, (**15a**), com um rendimento de 33 % (Tabela 3, entrada 2A). Decidiu-se então diminuir ainda mais a quantidade de hidróxido de sódio (2,5 %, entrada 3A) e verificou-se que após uma hora, a reacção estava completa e obteve-se o epóxido em bom rendimento (78 %).

**Tabela 3** – Estudos de epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e na ausência de catalisador.

						
Entrada	NaOH <sub>aq.</sub> (volume)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (volume)	MeOH (volume)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (15a) %
1A	20 % (5 mmol) 1 ml	2,8 ml	10 ml	13	temp. amb.	Degradação
2A	5 % (1,25 mmol) 1 ml	1 ml	5 ml	2	temp. amb.	33
3A	2,5 % (0,62 mmol) 1 ml	0,5 ml	5 ml	1	temp. amb.	78

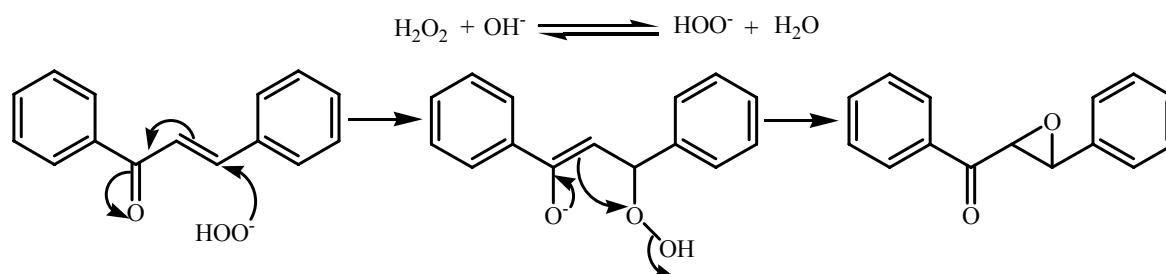
Assim e após estes resultados, aplicaram-se as condições experimentais da entrada 3A às calconas (**14b-e**) (Anexo I, pág. 205) e os rendimentos obtidos estão expressos na tabela 4.

**Tabela 4** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-calconas (**14a-e**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e na ausência de catalisador.

a) R<sup>1</sup> = H, b) R<sup>1</sup> = Cl, c) R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, d) R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, e) R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

Calcona	Produto obtido	η (%)
(14a)	(15a)	78
(14b)	(15b)	76
(14c)	(15c)	56
(14d)	(15d)	66
(14e)	(15e)	68

O mecanismo deste tipo de reacção (Esquema XIII) envolve a formação da espécie reactiva HOO<sup>-</sup> a partir do peróxido de hidrogénio em meio básico. Esta espécie ataca a dupla ligação levando à formação do intermediário enólico que, por sua vez, por eliminação do ião hidróxido, se rearranja dando origem ao epóxido da calcona pretendida, (**15a**).<sup>129</sup>



### ESQUEMA XIII

Na continuação deste estudo, aplicaram-se as condições experimentais da entrada 3A da tabela 3 à epoxidação da (*E*)-2'-hidroxicalcona (**14f**). Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto obtido, verificou-se que não se estava na presença do epóxido da 2'-hidroxicalcona mas sim do respectivo produto de ciclização oxidativa, a 3-hidroxiflavona (**16f**). Este facto já tinha sido relatado por outros autores (Gao *et al.*<sup>130</sup> e Chawla e Sharma<sup>131</sup>) e que o explicavam possivelmente devido ao excesso de peróxido de hidrogénio presente em solução.

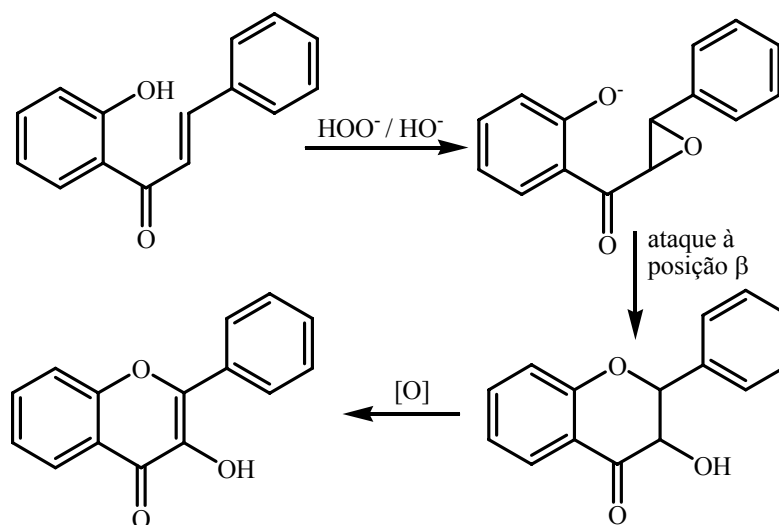
Deste modo, as condições experimentais da entrada 3A da tabela 3, foram aplicadas às restantes 2'-hidroxicalconas (**14g-j**) e obtiveram-se as 3-hidroxi flavonas (**16g-j**) em bons rendimentos (Tabela 5).

**Tabela 5** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e na ausência de catalisador.

f) R<sup>1</sup> = H, g) R<sup>1</sup> = Cl, h) R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, i) R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, j) R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

2'-Hidroxicalcona	Produto obtido	η (%)
(14f)	(16f)	68
(14g)	(16g)	75
(14h)	(16h)	84
(14i)	(16i)	83
(14j)	(16j)	57

A obtenção de 3-hidroxi flavonas a partir da reacção de epoxidação de (*E*)-2'-hidroxicalconas com peróxido de hidrogénio em meio alcalino é conhecido como a reacção de Algar, Flynn e Oyamada (AFO) em que se admite que os epóxidos são intermediários neste tipo de reacção, seguidos da abertura do anel de oxirano provocado pelo ião fenóxido na posição β, originando as 3-hidroxi flavanonas e consequentemente as 3-hidroxi flavonas por oxidação das anteriores (Esquema XIV).<sup>132</sup>



**ESQUEMA XIV**

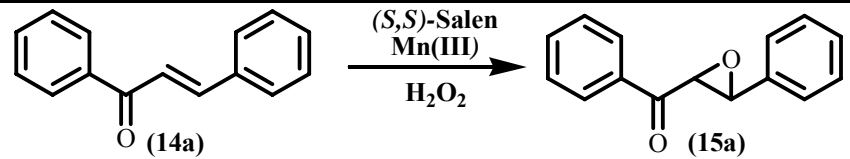
Em suma, a presença de grupos hidroxilo e/ou grupos dadores de electrões alteram o decorrer da reacção, sendo que a presença combinada destes dois factores leva à formação dos respectivos produtos de epoxidação, em melhor rendimento.

### **3.1.3 Estudos de epoxidação de (*E*)-calconas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante e complexo de salen Mn(III) como catalisador**

Depois de se conhecer o método de epoxidação de (*E*)-calconas na ausência de catalisadores, iniciou-se o estudo de epoxidação com a utilização do catalisador eleito para este estudo, o cloreto de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminomanganês(III) (**11b**). Este catalisador de manganês, conhecido como catalisador de Jacobsen ou como um complexo de salen Mn(III) (adoptar-se-á esta última terminologia), tem sido vastamente utilizado na epoxidação de olefinas. E para desenvolver esta nova fase de epoxidação, recorreu-se ao método apresentado por Pietikäinen<sup>80</sup> em que se utiliza este complexo como catalisador. O estudo foi iniciado considerando a epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**) (escala de 100 mg) com peróxido de hidrogénio na presença de uma quantidade catalítica do complexo de salen Mn(III) e utilizando a mistura diclorometano / metanol (1:1) como solvente (Tabela 6). Estes dois solventes são importantes no sentido de permitir a mistura da calcona com o oxidante, no entanto, efectuaram-se experiências em que utilizou somente diclorometano ou metanol (entradas 10B e 11B) como solventes e os resultados obtidos foram menos satisfatórios, do ponto de vista de rendimento efectivo, do que os alcançados com a mistura. O acetonitrilo (entrada 12B), outro solvente bastante utilizado neste tipo de reacção, demonstrou ser o menos apropriado para a epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**).

O tratamento da (*E*)-calcona (**14a**) com um excesso de peróxido de hidrogénio, sem e com catalisador (entradas 1B e 2B), durante 24 horas, revelou-se ineficaz na epoxidação, conseguindo-se recuperar o reagente de partida.

**Tabela 6** - Estudos de epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

								
Entrada	Catal. (equiv.)	Cocatal. (equiv.)	Oxid. (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (15a) %	η efect. (15a) %
1B	---	---	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	temp. amb.	0	---
2B	0,05	---	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	temp. amb.	0	---
3B	0,05	2-MeIm 0,7	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	temp. amb.	1	3
4B	0,05	2-MeIm 0,7	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	3	57
5B	0,05	PyNO 0,7	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	2	40
6B	0,05	PPNO 0,7	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	2	38
7B	0,05	1-MeIm 0,7	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	14	81
8B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	15	95
9B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	60	9	61
10B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	40	4	84
11B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>3</sub> OH	24	40	16	82
12B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>3</sub> CN	24	40	12	79
13B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	4	40	25	96
14B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	12	40	15	99
15B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	48	40	16	90
16B	0,05	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	96	40	13	57
17B	0,05	1-MeIm 1	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	14	74
18B	0,1	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	25	72
19B	0,1	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	4	40	22	67
20B	0,1	1-MeIm 1	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	17	95
21B	0,2	1-MeIm 0,7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> OH	24	40	22	99

A presença de bases azotadas como cocatalisadores é essencial para o sucesso deste tipo de reacção. Geralmente os *N*-óxidos de aminas são cocatalisadores mais eficazes do

que outros compostos heterocíclcos azotados. No entanto, o *N*-óxido de piridíneo e o *N*-óxido de 4-fenilpiridíneo (entradas 5B e 6B), que têm sido amplamente usados na epoxidação com uma vasta gama de oxidantes, mostraram-se ineficientes para a epoxidação da calcona (**14a**). A utilização de 2-metil-imidazol como cocatalisador originou o epóxido da calcona, (**15a**), em rendimento extremamente baixo (entradas 3B e 4B). O 1-metil-imidazol, cocatalisador utilizado por Pietikäinen,<sup>80</sup> demonstrou também aqui ser o mais eficaz para a epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**).

Um aumento da quantidade de oxidante levou a um aumento no rendimento da reacção contrariamente ao que acontece com o tempo da reacção. Os melhores rendimentos na síntese do epóxido (**15a**) foram obtidos com 4 horas de reacção (entrada 13B, rendimento: 25%; rendimento efectivo: 96%). O aumento da quantidade de catalisador e de cocatalisador não contribuiriam para o aumento da reacção de epoxidação da calcona (**14a**) (entradas 17B-21B).

Após este estudo, aplicaram-se as condições experimentais da entrada 13B às restantes calconas (**14b-e**) e os resultados obtidos estão expressos na tabela 7.

**Tabela 7** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-calconas (**14a-e**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

a) R<sup>1</sup> = H, b) R<sup>1</sup> = Cl, c) R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, d) R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, e) R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

Calcona	Produto obtido	η (%)	η efect. (%)
(14a)	(15a)	25	96
(14b)	(15b)	16	78
(14c)	(15c)	21	55
(14d)	(15d)	24	42
(14e)	(15e)	31	54

Analisando a tabela 7 pode verificar-se que os epóxidos das calconas, (**15a-e**), foram obtidas em rendimentos moderados, usando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) como catalisador, sendo alcançado o melhor rendimento com a calcona contendo um grupo substituinte nitro (forte sacador de electrões) na posição *para*.

Comparando os resultados de epoxidação de calconas (**14a-e**) usando o peróxido de hidrogénio como oxidante (ver tabelas 4 e 7), verificou-se que os melhores rendimentos são obtidos quando se utilizou o método de epoxidação alcalina sem recurso a catalisador.

Na continuação do estudo da epoxidação de 2'-hidroxicalconas (**14f-j**), aplicaram-se as condições experimentais da entrada 13B, esperando ser possível por este método, isolar os respectivos epóxidos. Começou-se por estudar a epoxidação da (*E*)-2'-hidroxicalcona (**14f**) e pela análise do tlc da reacção verificou-se o aparecimento de duas fracções: uma de maior intensidade e de maior R<sub>f</sub>, correspondente ao reagente de partida, e outra minoritária e de menor R<sub>f</sub>, desconhecida, que poderia corresponder ao epóxido (dado que se comparou com a 3-hidroxi flavona obtida com o método de peróxido de hidrogénio mas sem catalisador e não eram idênticos). A análise de RMN de <sup>1</sup>H revelou que mais uma vez não se estava na presença do epóxido mas sim de um novo produto, resultado da ciclização do epóxido, a 3-hidroxi flavanona (**17f**). Finalmente aplicaram-se estas mesmas condições experimentais da entrada 13B às restantes 2'-hidroxicalconas (**14g-j**) e os resultados obtidos estão expressos na tabela 8.

**Tabela 8** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

f) R<sup>1</sup> = H, g) R<sup>1</sup> = Cl, h) R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, i) R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, j) R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

2'-Hidroxicalcona	Produto obtido	η (%)	η efect. (%)
(14f)	(17f)	9	41
(14g)	(17g)	8	38
(14h)	(17h)	28	59
(14i)	(17i)	16	68
(14j)	(17j)	---	---

Com esta metodologia verificou-se que os produtos de epoxidação são diferentes dos obtidos com peróxido de hidrogénio sem utilização de catalisador. Assim, os produtos de ciclização dos epóxidos, as 3-hidroxi flavanonas (**17f-i**), foram obtidos em baixos

rendimentos, sendo que o derivado com o grupo metoxilo (forte dador de electrões) (**17h**), aquele que apresentou melhor rendimento (28 %). De notar também que não foi possível isolar qualquer produto da epoxidação da (*E*)-2'-hidroxi-4-nitrocalcona (**14j**), recuperando-se alguma quantidade do reagente de partida.

Globalmente, a análise dos resultados obtidos para os diferentes substituintes das (*E*)-calconas (**14a-e**) e (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**), sem catalisador (Tabelas 4 e 5) e com catalisador (Tabelas 7 e 8), permite-nos concluir que seguem o mesmo padrão de reacção de epoxidação, usando o peróxido de hidrogénio como oxidante:

- na reacção de epoxidação das calconas (**14a-e**), os epóxidos (**15a-15e**) foram obtidas com rendimentos efectivos bastante satisfatórios, com e sem catalisador.
- na reacção de epoxidação das 2'-hidroxicalconas (**14f-j**) sem catalisador, obtiveram-se as 3-hidroxiflavonas (**16f-j**) em rendimentos moderados, e com catalisador de salen Mn(III) obtiveram-se as 3-hidroxiflavanonas (**17f-j**) em baixos rendimentos.

### **3.1.4 Estudos de epoxidação de (*E*)-calconas usando o iodosilbenzeno como oxidante e complexo de salen Mn(III) como catalisador**

Iniciou-se este estudo usando o método de Ito e Katsuki<sup>82</sup> na epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**). Este método utiliza o catalisador de salen Mn(III), o iodosilbenzeno como oxidante e o acetonitrilo como solvente. Após 24 horas de reacção à temperatura ambiente, obtivemos o epóxido de calcona, (**15a**), com um rendimento de 10 % (Tabela 9, entrada 2C). Dado o baixo rendimento decidiu-se introduzir um cocatalisador, proposto por Irie *et al.*<sup>133</sup> para condições similares, o 1-metil-imidazol. O resultado foi satisfatório e conseguimos aumentar o rendimento para 20 % (entrada 3C). Outros autores, nomeadamente Hamada *et al.*<sup>83</sup> e Sasaki *et al.*,<sup>71</sup> propuseram a utilização de *N*-óxido de piridíneo como cocatalisador. Com estas alterações conseguiu-se melhorar ainda mais os rendimentos, obtendo-se respectivamente 40 % e 59 % (entradas 4C e 5C).



A utilização de cocatalisadores como 2-metil-imidazol e *N*-óxido de 4-fenilpiridíneo (entradas 7C e 8C) não levaram a melhores resultados na tentativa de epoxidação da calcona (**14a**).

**Tabela 9** - Estudos de epoxidação da (*E*)-calcona (**14a**) utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

(**14a**)                      (**15a**)

Entrada	Catal. (equiv.)	Cocatal. (equiv.)	Oxid. (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (15a) %	η efect. (15a) %
1C	---	---	1	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	4	41
2C	0,05	---	1	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	10	65
3C	0,05	1-MeIm 0,5	1	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	20	58
4C	0,05	PyNO 0,5	1	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	40	93
5C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	59	84
6C	0,05	1-MeIm 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	35	87
7C	0,05	2-MeIm 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	18	76
8C	0,05	PPNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	53	80
9C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	temp. amb.	22	67
10C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> OH	24	temp. amb.	8	52
11C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	refluxo	39	79
12C	0,05	PyNO 1	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	62	85
13C	0,1	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	63	88
14C	0,1	PyNO 1	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	61	84
15C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	4	temp. amb.	62	91
16C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	12	temp. amb.	58	84
17C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	48	temp. amb.	57	81
18C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	72	temp. amb.	58	82
19C	0,05	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	96	temp. amb.	48	79

Mais uma vez o solvente revelou ser importantíssimo neste tipo de reacção. A utilização de diclorometano levou a uma diminuição acentuada no rendimento da reacção, enquanto que com o metanol como solvente a diminuição foi ainda mais notória (comparar entradas 9C e 10C com a 5C).

Um aumento na quantidade de catalisador e de cocatalisador não introduz alterações significativas nos rendimentos obtidos até então (comparar entradas 12C-14C com a entrada 5C).

Tal como no caso da utilização do peróxido de hidrogénio como oxidante, o factor tempo tem um comportamento similar. Os melhores rendimentos foram obtidos ao fim de 4 horas de reacção (entrada 15C, rendimento: 62 %; rendimento efectivo: 91 %), enquanto que com tempos de reacção de 12 a 96 horas, os rendimentos são muito semelhantes (entradas 5C, 16C-19C).

Terminado este estudo, aplicaram-se as condições experimentais da entrada 15C às restantes calconas (**14b-e**) e os resultados obtidos estão expressos na tabela 10.

**Tabela 10** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-calconas (**14a-e**) utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

a) R<sup>1</sup> = H, b) R<sup>1</sup> = Cl, c) R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, d) R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, e) R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

Calcona	Produto obtido	η (%)	η efect. (%)
(14a)	(15a)	62	91
(14b)	(15b)	23	41
(14c)	(15c)	12	17
(14d)	(15d)	31	37
(14e)	(15e)	55	74

Analisando a tabela pode verificar-se que a introdução de substituintes no anel B da calcona, faz diminuir o rendimento de epoxidação utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador, sendo mais acentuada

quando o substituinte apresenta grupos dadores de electrões, como por exemplo o grupo 4'-metoxilo.

Seguidamente aplicaram-se às (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**) as condições experimentais descritas na tabela 9, entrada 15C. Mais uma vez, e tal como sucedido para a epoxidação destes compostos com a presença do catalisador de salen Mn(III) (**11b**) e peróxido de hidrogénio como oxidante, obtiveram-se os produtos de ciclização da reacção de epoxidação, as 3-hidroxi-flavanonas (**17f-j**), mas em quantidades vestigiais. Com esta metodologia também não foi possível isolar qualquer produto da reacção de epoxidação da 2'-hidroxi-4-nitrocalcona (**14j**) (Tabela 11).

**Tabela 11** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**) utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

**(14f-j)**  $\xrightarrow[\text{PhIO}]{(S,S)\text{-Salen Mn(III)}}$  **(17f-j)**

f) R<sup>1</sup> = H, g) R<sup>1</sup> = Cl, h) R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, i) R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, j) R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

2'-Hidroxicalcona	Produto obtido	η (%)	η efect. (%)
(14f)	(17f)	2	3
(14g)	(17g)	3	3
(14h)	(17h)	8	10
(14i)	(17i)	2	2
(14j)	(17j)	---	---

Uma análise global dos resultados obtidos na reacção de epoxidação de (*E*)-calconas (**14a-e**) utilizando o catalisador de salen Mn(III), verifica-se que se obtêm melhores rendimentos quando se usa o iodosilbenzeno como oxidante, enquanto que na reacção de epoxidação de (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**) melhores rendimentos são obtidos quando se utiliza o peróxido de hidrogénio como oxidante. A reacção de epoxidação de (*E*)-2'-hidroxicalconas usando o catalisador de salen Mn(III) dá origem às correspondentes 3-hidroxi-flavanonas (**17f-j**) em baixos rendimentos. A presença do grupo metoxilo nestes

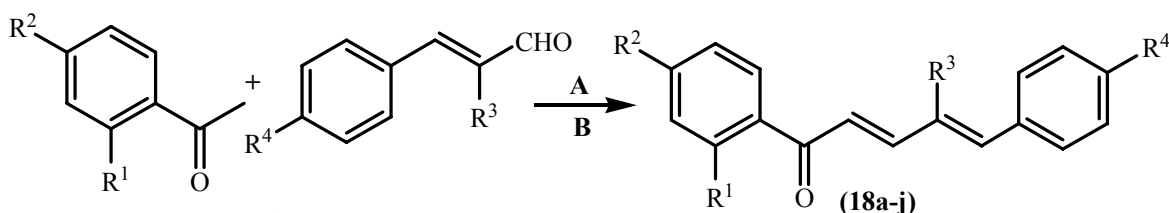
derivados parece favorecer a reacção de epoxidação, originando as 3-hidroxi-4'-metoxiflavona (**16h**) e 3-hidroxi-4'-metoxiflavanona (**17h**) em melhores rendimentos, quando comparado com restantes compostos similares obtidos.

Concluindo o estudo de epoxidação de (*E*)-calconas (**14a-e**) e (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**), os correspondentes produtos de epoxidação são obtidos em melhores rendimentos quando se utiliza o peróxido de hidrogénio como oxidante e sem recurso a catalisadores.

### 3.2 Estudos de epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

#### 3.2.1 Preparação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**18a-j**) foram obtidas por condensação aldólica, em meio básico, de acetofenonas com cinamaldeídos, ambos adequadamente substituídos (Esquema XV). Mais uma vez, e semelhante ao que acontece para a síntese de calconas, os derivados nitrados (**18d**) e (**18h**), têm que ser preparados pelo método B (hidreto de sódio em THF seco).



**A:** MeOH, NaOH/H<sub>2</sub>O, 20h, temp. amb.

**B:** THF seco, NaH, 12h, temp. amb.

**18a)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

**18b)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub>

**18c)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>

**18d)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = NO<sub>2</sub>

**18e)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H

**18f)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

**18g)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

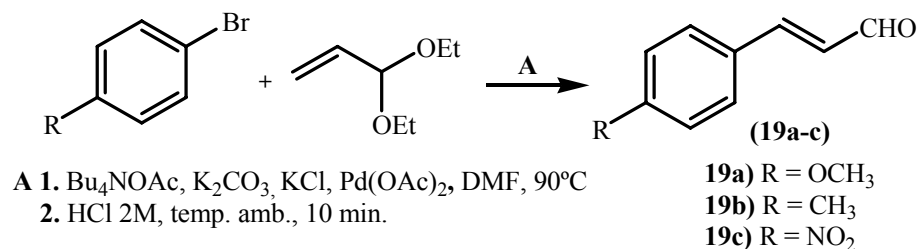
**18h)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

**18i)** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

**18j)** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H

#### ESQUEMA XV

De salientar no entanto, que alguns cinamaldeídos não estão disponíveis comercialmente e que tiveram de ser preparados de acordo com o método reportado por Cachi *et al.*<sup>134</sup> (Esquema XVI).



### ESQUEMA XVI

#### 3.2.2 Estudos de epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante

Depois de se otimizar o método para a epoxidação de (*E*)-calconas, decidiu-se aplicar a metodologia a sistemas mais complexos. Primeiramente estudaram-se novamente sistemas de cadeia aberta mas em vez de possuírem uma única dupla ligação com possibilidade de sofrer reacções de epoxidação, possuem duas duplas ligações conjugadas.

Começou-se então por aplicar o método de Lévai *et al.*<sup>93</sup> na epoxidação da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a**), em que se utiliza peróxido de hidrogénio em meio aquoso básico e sem o recurso a catalisadores. Depois de múltiplas tentativas de variação das condições de reacção não foi possível isolar qualquer produto da reacção de epoxidação da cinamilidenoacetofenona (**18a**).

Júliá *et al.*<sup>42,43</sup> estudaram reacções de epoxidação, utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante, para sistemas diénicos similares. O método além de necessitar de meio básico usava catalisadores derivados de aminoácidos para que a reacção ocorresse. Pode então ser-se levado a concluir que as condições utilizadas não foram suficientes para que a reacção de epoxidação ocorresse em qualquer uma das duplas ligações carbono-carbono, sendo a presença do catalisador de vital importância. Assim sendo, optou-se por desenvolver um estudo similar ao desenvolvido para as calconas (**14a-j**) em que se utilizou o complexo de salen Mn(III) como catalisador e o peróxido de hidrogénio como oxidante (Tabela 12).

**Tabela 12** - Estudos de epoxidação da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

Reaction scheme: (*E,E*)-cinamilidenoacetophenone (**18a**) +  $\text{H}_2\text{O}_2$  (catalyzed by  $(S,S)$ -Salen Mn(III)) →  $\gamma,\delta$ -monoepoxide (**20a**) +  $\delta,\delta$ -diepoxide (**21a**)

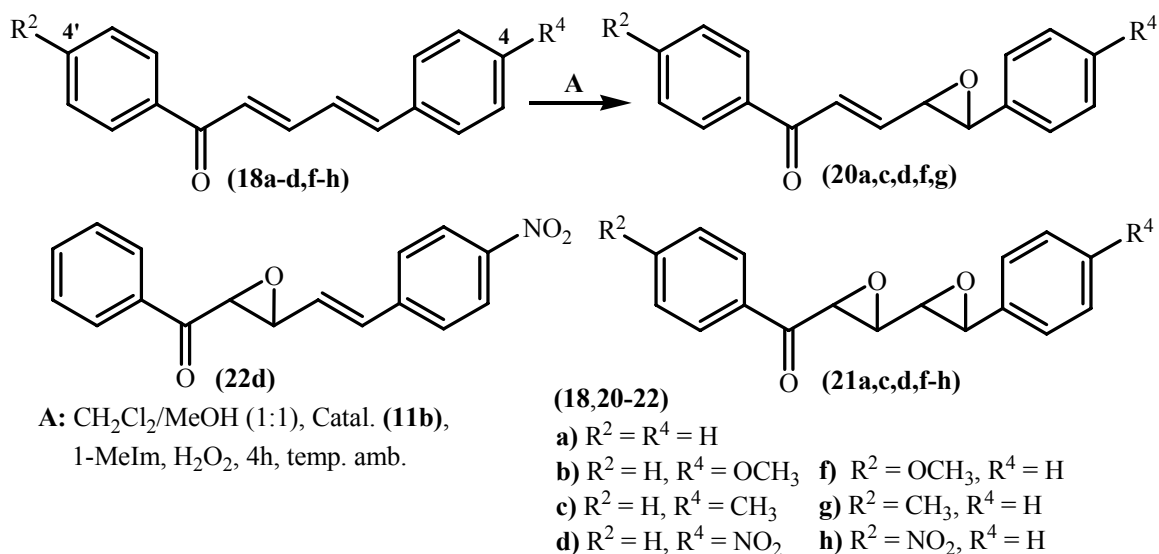
Entrada	Catal. (equiv.)	Cocatal. (equiv.)	Oxidante (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	$\eta$ ( <b>20a</b> , <b>21a</b> ) %	$\eta$ efect. ( <b>20a</b> , <b>21a</b> ) %
1D	---	---	3	24	temp. amb.	0	---
2D	0,05	---	3	4	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 11 ( <b>21a</b> ) 0	( <b>20a</b> ) 19 ( <b>21a</b> ) 0
3D	0,05	---	3	4	40	( <b>64</b> ) 3 ( <b>21a</b> ) 3	( <b>20a</b> ) 13 ( <b>21a</b> ) 10
4D	0,05	1-MeIm 0,7	3	4	40	( <b>20a</b> ) 21 ( <b>21a</b> ) 10	( <b>20a</b> ) 34 ( <b>21a</b> ) 17
5D	0,05	1-MeIm 0,7	10	4	40	( <b>20a</b> ) 19 ( <b>21a</b> ) 9	( <b>20a</b> ) 28 ( <b>21a</b> ) 13
6D	0,05	1-MeIm 0,7	3	12	40	( <b>20a</b> ) 9 ( <b>21a</b> ) 4	( <b>20a</b> ) 15 ( <b>21a</b> ) 6
7D	0,05	1-MeIm 0,7	10	12	40	( <b>20a</b> ) 14 ( <b>21a</b> ) 12	( <b>20a</b> ) 16 ( <b>21a</b> ) 10
8D	0,05	1-MeIm 0,7	3	24	40	( <b>20a</b> ) 13 ( <b>21a</b> ) 6	( <b>20a</b> ) 21 ( <b>21a</b> ) 11
9D	0,05	1-MeIm 0,7	10	24	40	( <b>20a</b> ) 12 ( <b>21a</b> ) 6	( <b>20a</b> ) 16 ( <b>21a</b> ) 8
10D	0,05	1-MeIm 0,7	3	48	40	( <b>20a</b> ) 6 ( <b>21a</b> ) 5	( <b>20a</b> ) 8 ( <b>21a</b> ) 6
11D	0,05	1-MeIm 0,7	10	48	40	( <b>20a</b> ) 12 ( <b>21a</b> ) 12	( <b>20a</b> ) 13 ( <b>21a</b> ) 14
12D	0,05	1-MeIm 0,7	3	24	60	( <b>20a</b> ) 3 ( <b>21a</b> ) 0	( <b>20a</b> ) 4 ( <b>21a</b> ) 0
13D	0,05	1-MeIm 0,7	10	24	60	( <b>20a</b> ) 10 ( <b>21a</b> ) 6	( <b>20a</b> ) 18 ( <b>21a</b> ) 16
14D	0,1	1-MeIm 0,7	10	24	40	( <b>20a</b> ) 22 ( <b>21a</b> ) 0	( <b>20a</b> ) 27 ( <b>21a</b> ) 0

A uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a**) em diclorometano / metanol (1:1) adicionaram-se 0,05 equivalentes de catalisador de salen Mn(III) (**11b**) e 3 equivalentes de peróxido de hidrogénio. Após 4 horas de reacção à temperatura ambiente analisou-se a reacção por tlc e verificou-se que ainda havia reagente de partida e um produto de menor  $R_f$  (entrada 2D). A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , HSQC e HMBC demonstrou que se estava na presença do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido da cinamilidenoacetofenona, (**20a**). O aparecimento deste composto foi inesperado dado que a

literatura<sup>96</sup> reporta a epoxidação deste tipo de compostos com DMD e o monoepóxido que se forma apresenta-se nas posições C $\alpha$ -C $\beta$ . A formação deste  $\gamma,\delta$ -monoepóxido pode ser explicada pelo carácter menos electrofilico da dupla ligação C $\gamma$ =C $\delta$  quando comparada com a dupla ligação C $\alpha$ =C $\beta$ , sendo que as reacções de epoxidação catalisadas por complexos de salen Mn(III) ocorrem preferencialmente em duplas ligações com elevada densidade electrónica.<sup>135</sup>

De seguida aumentou-se ligeiramente a temperatura (entrada 3D) e verificou-se que além do reagente de partida e do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido surgia um novo produto, **(21a)**. Mais uma vez, com a ajuda do espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi possível identificar a presença do  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido da cinamilidenoacetofenona, **(21a)**. A alteração seguinte foi a introdução do cocatalisador, 1-metil-imidazol, que tinha sido utilizado nas reacções similares com as calconas **(14a-j)**. Os resultados obtidos foram substancialmente melhores; além de se recuperar reagente de partida, obteve-se o  $\gamma,\delta$ -monoepóxido **(20a)** e o  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido **(21a)** da cinamilidenoacetofenona, em 21 % e 10 %, respectivamente (entrada 4D). A adição de maior quantidade de oxidante não levou a melhores resultados do que aqueles que foram obtidos com a experiência anterior (comparar entradas 4D e 5D), verificando-se até uma menor recuperação do reagente de partida. Complementando a análise anterior, verificou-se que os rendimentos obtidos com 4 horas de reacção são superiores aos obtidos com 24 horas e consegue-se recuperar uma maior quantidade de reagente de partida, para ambas as concentrações de oxidante (comparar 4D / 5D e 6D / 7D).

Depois de se concluir este estudo, aplicaram-se as condições experimentais da entrada 4D às restantes (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas sintetizadas **(18a-j)** (Anexo II, pág. 207).<sup>135</sup> Verificou-se que para as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com substituintes em C-4 e C-4' **(18a-d,f-h)** se obteve o mesmo padrão de reacção, o  $\gamma,\delta$ -monoepóxido **(20a-d,f-h)** e o  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido **(21a-d,f-h)**, correspondentes, bem como a recuperação de alguma quantidade do reagente de partida (Esquema XVII).



### ESQUEMA XVII

No processo de purificação por cromatografia de camada fina de sílica gel, a mistura reacional da reacção de epoxidação da 4-metoxycinamilidenoacetofenona (**18b**), revelou a presença de vários compostos em quantidades vestigiais, mas todas as tentativas de isolamento falharam. Pode pensar-se que ocorre a abertura do anel do epóxido (**21b**) devido à estabilização do catião benzílico e que consequentemente algumas reacções secundárias possam ocorrer, impossibilitando o isolamento de qualquer produto de epoxidação do derivado (**18b**).

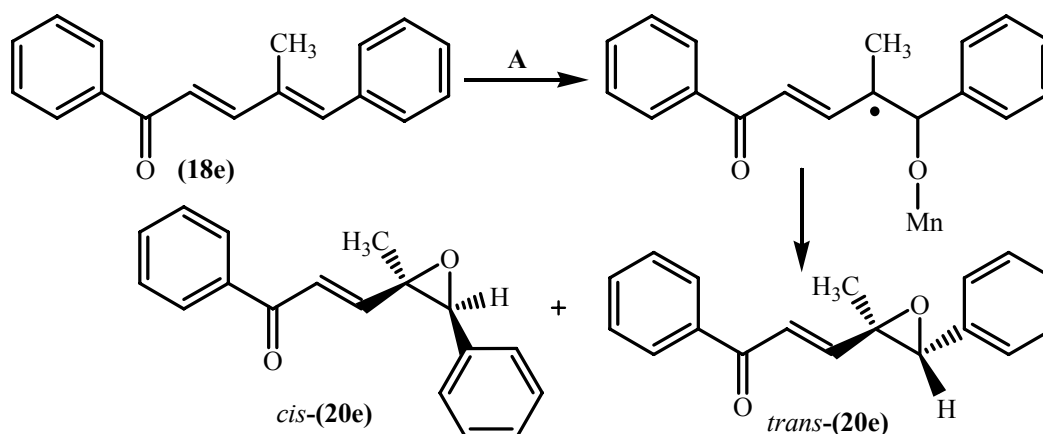
Note-se que no caso da (*E,E*)-4-nitrocinamilidenoacetofenona (**18d**), além de ter sido possível isolar o  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20d**) e o  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido (**21d**), foi também possível isolar o  $\alpha,\beta$ -monoepóxido (**22d**) (Esquema XVII). Este facto poderá dever-se ao efeito sacador do grupo nitro na posição 4, tornando as duas duplas ligações pobres em electrões, não havendo por isso regiosselectividade.

Na reacção de epoxidação da (*E,E*)- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona (**18e**) usando o peróxido de hidrogénio como oxidante, obtêm-se dois produtos (Esquema XVIII). A análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H revelou a presença de dois  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos (**20e**). E nenhum  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido foi isolado. Esta regiosselectividade pode ser explicada em termos de uma maior nucleofilicidade da dupla ligação C $\gamma$ =C $\delta$  devido à presença do grupo metilo, dador de electrões, fazendo com a dupla ligação fique mais sensível ao ataque de espécies oxidantes electrofílicas. A configuração destes dois produtos foi estabelecida



pelos efeitos NOE observados nas experiências de NOESY, sendo que o composto que apresenta maior R<sub>f</sub> corresponde ao isómero que designamos de **trans-(20e)** e o que apresenta menor R<sub>f</sub> correspondente ao isómero designado de **cis-(20e)**. A designação de *cis* e *trans* foi atribuída quando os grupos volumosos se encontram, respectivamente, do mesmo lado ou em lados opostos ao anel de epóxido. Esta designação foi adoptada por uma questão de simplicidade encontrando-se na parte experimental devidamente identificados os centros quirais.

A formação destes dois diastereómeros pode ser explicada pela proposta mecanística para a epoxidação usando catalisadores de salen Mn(III), em que alcenos conjugados podem reagir formando um intermediário radical, seguido de ciclização, que pode ocorrer nos dois lados da molécula, levando à formação de dois diastereómeros. Pode-se pensar que a incorporação de um grupo metilo dá origem a uma alteração no mecanismo, dado que não foram isolados quaisquer diastereómeros dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos que não apresentam este grupo  $\gamma$ -metilo (**20a,c,d,f,g**). Evidências experimentais deste processo radicalar já foram reportados na literatura, para a epoxidação de alcenos usando catalisadores de salen Mn(III).<sup>136-138</sup>



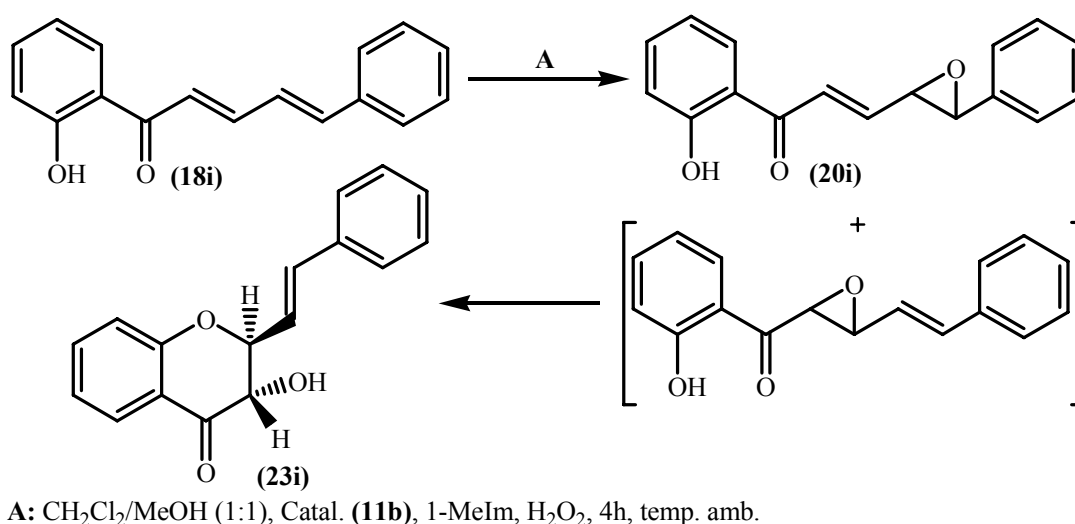
A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1), Catal. (11b), 1-MeIm, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 4h, temp. amb.

### ESQUEMA XVIII

Na reacção de epoxidação da (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenona (**18i**) verificou-se também o aparecimento de duas fracções, com R<sub>f</sub> bastante distintos, a 1<sup>a</sup> fracção com um R<sub>f</sub> próximo do reagente de partida e outra com um R<sub>f</sub> bastante inferior e com uma coloração fluorescente na lâmpada de 254 nm. Mais uma vez recorreu-se à espectroscopia de ressonância magnética nuclear para a elucidação da estrutura dos produtos obtidos.

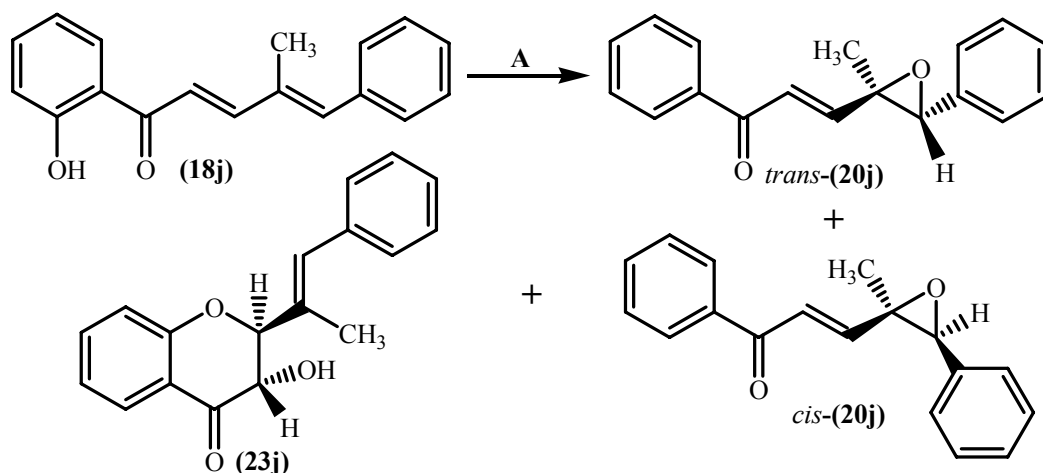
Após análise dos espectros de RMN verificou-se que a 1ª fracção correspondia ao  $\gamma,\delta$ -monoepóxido da 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona, **(20i)**, e a 2ª fracção correspondia ao produto de ciclização com abertura do anel do  $\alpha,\beta$ -epóxido, a (*E*)-2-estiril-3-hidroxi-4-cromanona **(23i)** (Esquema XIX).

Semelhantemente ao que acontece com as 2'-hidroxicalconas **(14f-j)**, um dos produtos da epoxidação com peróxido de hidrogénio como oxidante e usando o complexo de salen Mn(III) **(11b)** como catalisador, resultam do ataque do grupo hidroxilo à posição  $\beta$  do epóxido e correspondente abertura do anel, dando origem aos correspondentes produtos hidroxilados (ver capítulo 3.1.3). No entanto e mais uma vez inesperadamente, o produto de ciclização obtida da epoxidação da (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenona **(18i)** com este oxidante é diferente daquele que é obtido utilizando o DMD como oxidante. Segundo Lévai *et al.*,<sup>96</sup> os produtos de ciclização derivam da ciclização dos  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxidos e dão origem a derivados de cumaranona, enquanto que no presente estudo, utilizando peróxido de hidrogénio como oxidante, o produto de ciclização deriva dos  $\alpha,\beta$ -monoepóxidos para dar origem a derivados de (*E*)-2-estiril-4-cromanona. O ataque preferencial do grupo hidroxilo fenólico no carbono C- $\beta$  pode ser explicado pela maior estabilidade do carbocátion alílico em C- $\beta$  e melhor solvatação pelas moléculas de metanol em comparação com as de acetona que são usadas nas reacções com DMD.<sup>135</sup>



ESQUEMA XIX

Para finalizar este estudo, aplicaram-se as condições experimentais de epoxidação à (*E,E*)-2'-hidroxi- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona (**18j**) (Esquema XX). Os resultados obtidos foram de encontro ao que seria de esperar pela análise dos resultados obtidos nos dois casos descritos anteriormente: dois  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos, *trans*-(**20j**) e *cis*-(**20j**), devido à presença do  $\gamma$ -grupo metilo (ver esquema XVIII) e o produto ciclizado, devido à presença do grupo 2'-hidroxilo, (**23j**).



A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1), Catal. (**11b**), 1-MeIm, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 4h, temp. amb.

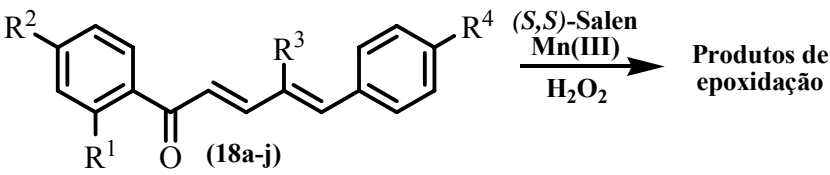
### ESQUEMA XX

A tabela 13 apresenta os produtos obtidos da reacção de epoxidação e respectivos rendimentos, das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas sintetizadas (**18a-j**).

Analisando a tabela 13 pode verificar-se que a epoxidação das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas substituídas em C-4 e C-4' (**18a-d,f-h**) dão em geral origem aos respectivos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos (**20a,c,d,f,g**) em maior quantidade do que os respectivos  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxidos (**21a,c,d,f-h**), excepto para os derivados nitrados (**18d** e **18h**) em que os diepóxidos são obtidos em melhores rendimentos. É de salientar entre estes os mais baixos valores de rendimentos efectivos totais são obtidos com a presença do grupo metilo em C-4 e em C-4' (24 % e 28 %, respectivamente) e os mais elevados valores de rendimentos efectivos totais são obtidos com a presença de grupos nitro em C-4 e C-4' (70 % e 59 %, respectivamente).

A (*E,E*)- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona (**18e**) apresenta bons rendimentos na reacção de epoxidação utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante, quando comparado com as outras olefinas estudadas (rendimento total 42 %; rendimento efectivo total 69 %).

**Tabela 13** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**18a-j**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

			
Cinamilidenoacetofenona	Produto obtido	$\eta$ (%)	$\eta$ efect. (%)
<b>(18a)</b> ( $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ )	<b>(20a)</b>	21	34
	<b>(21a)</b>	10	17
<b>(18b)</b> ( $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = OCH_3$ )	<b>(20b)</b>	---	---
	<b>(21b)</b>	---	---
<b>(18c)</b> ( $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3$ )	<b>(20c)</b>	13	15
	<b>(21c)</b>	9	9
<b>(18d)</b> ( $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = NO_2$ )	<b>(20d)</b>	9	17
	<b>(21d)</b>	18	38
<b>(18e)</b> ( $R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H$ )	<b>(22d)</b>	7	15
	<i>trans</i> -( <b>20e</b> )	16	26
<b>(18f)</b> ( $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H$ )	<i>cis</i> -( <b>20e</b> )	26	43
	<b>(20f)</b>	25	40
<b>(18g)</b> ( $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = R^4 = H$ )	<b>(21f)</b>	11	18
	<b>(20g)</b>	14	19
<b>(18h)</b> ( $R^1 = H, R^2 = NO_2, R^3 = R^4 = H$ )	<b>(21g)</b>	7	10
	<b>(20h)</b>	---	---
<b>(18i)</b> ( $R^1 = OH, R^2 = R^3 = R^4 = H$ )	<b>(21h)</b>	10	23
	<b>(20i)</b>	11	14
<b>(18j)</b> ( $R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H$ )	<b>(23i)</b>	14	19
	<i>trans</i> -( <b>20j</b> )	19	29
	<i>cis</i> -( <b>20j</b> )	13	19
	<b>(23j)</b>	10	15

A introdução do grupo 2'-hidroxilo introduz pequenas variações nos resultados obtidos quando comparado com a cinamilidenoacetofenona não substituída (**18a**), sendo os

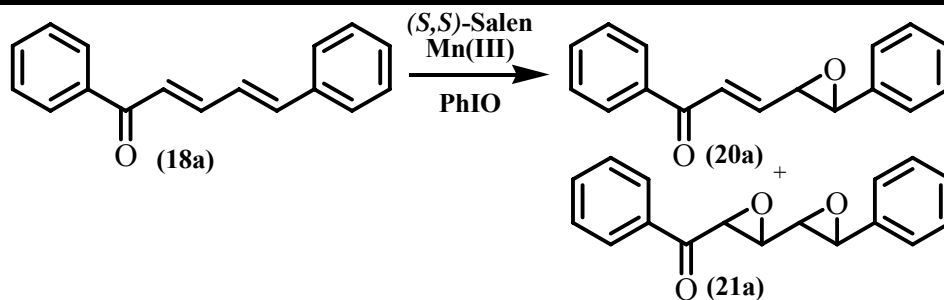
rendimentos ligeiramente inferiores (rendimento total 25 %; rendimento efectivo total 33 % comparado com rendimento total 32 %; rendimento efectivo total 51 %).

A conjugação do grupo 2'-hidroxilo com a do grupo metilo em C- $\gamma$ , leva a que rendimentos totais da reacção de epoxidação da (*E,E*)-2'-hidroxi- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona (**18j**), sejam superiores aos apresentados pela cinamilidenoacetofenona não substituída (**18a**) (rendimento efectivo total 63 % comparado com rendimento efectivo total 51 %).

### **3.2.3 Estudos de epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas usando o iodosilbenzeno como oxidante**

Para o estudo de epoxidação da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a**) usando o iodosilbenzeno como oxidante,<sup>135</sup> utilizaram-se as condições já estudadas para os sistemas do tipo calcona (**14a-j**) em que se dissolveu a cinamilidenoacetofenona em acetonitrilo e adicionaram-se 2 equivalentes de iodosilbenzeno à temperatura ambiente. Com a adição de 0,05 equivalentes de catalisador de salen Mn(III) e após 24 horas de reacção verificou-se o aparecimento de 3 fracções principais na mistura reaccional (entrada 1E, Tabela 14): a 1ª fracção de maior R<sub>f</sub> correspondente ao reagente de partida (**18a**), em quantidades vestigiais; a 2ª fracção, correspondente ao  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20a**) com um rendimento de 5 % e a 3ª fracção de menor R<sub>f</sub>, correspondente ao  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido da cinamilidenoacetofenona, (**21a**), com um rendimento de 4 %. Dado os baixos valores de rendimento obtidos, decidiu-se utilizar o *N*-óxido de piridíneo como cocatalisador (entrada 2E). Com esta alteração conseguiu-se triplicar os rendimentos obtidos nos produtos de epoxidação [monoepóxido (**20a**) 17 % e diepóxido (**21a**) 35 %, respectivamente] mas não se recuperou reagente de partida.

**Tabela 14** - Estudos de epoxidação da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a**) utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.



Entrada	Catal. (equiv.)	Cocatal. (equiv.)	Oxidante (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	$\eta$ ( <b>20a,21a</b> ) %
1E	0,05	---	2	24	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 5 ( <b>21a</b> ) 4
2E	0,05	PyNO 0,5	2	24	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 17 ( <b>21a</b> ) 35
3E	0,05	PPNO 0,5	2	24	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 19 ( <b>21a</b> ) 31
4E	0,05	PyNO 0,5	2	4	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 18 ( <b>21a</b> ) 43
5E	0,05	PPNO 0,5	2	4	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 13 ( <b>21a</b> ) 21
6E	0,05	PyNO 0,5	2	12	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 19 ( <b>21a</b> ) 43
7E	0,05	PPNO 0,5	2	12	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 15 ( <b>21a</b> ) 35
8E	0,05	PyNO 0,5	2	48	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 13 ( <b>21a</b> ) 32
9E	0,05	PPNO 0,5	2	48	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 21 ( <b>21a</b> ) 36
10E	0,05	PPNO 0,5	2	72	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 17 ( <b>21a</b> ) 41
11E	0,05	PPNO 0,5	2	96	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 14 ( <b>21a</b> ) 31
12E	0,1	PyNO 0,5	2	24	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 19 ( <b>21a</b> ) 49
13E	0,1	PPNO 0,5	2	24	temp. amb.	( <b>20a</b> ) 16 ( <b>21a</b> ) 36

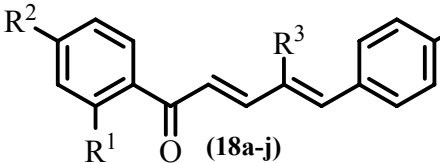
Sabendo que o *N*-óxido de 4-fenilpiridíneo teve resultados bastante satisfatórios na epoxidação de calconas usando o iodosilbenzeno como oxidante, utilizou-se também este cocatalisador na epoxidação da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a**). Os resultados obtidos foram similares aos obtidos com o *N*-óxido de piridíneo (comparar entradas 2E e 3E), com rendimentos do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20a**) de 19 % e do  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido (**21a**) de 31 %. Fez-se então um estudo da influência do tempo na reacção de epoxidação na presença dos dois cocatalisadores, em que se fizeram experiências com 4, 12 e 48 horas de reacção (entradas 4E-11E). Usando o *N*-óxido de piridíneo, verificou-se que eram necessárias apenas 4 horas de reacção para se conseguir os valores de rendimentos de

epoxidação mais elevados [monoepóxido (**20a**) 18 % e diepóxido (**21a**) 43 %]. Estes rendimentos ainda se mantêm até às 12 horas mas ao fim de 24 horas de reacção os rendimentos diminuíram acentuadamente, sendo esta diminuição mais sentida ao nível do diepóxido. A experiência realizada ao fim de 48 de reacção revelou valores de rendimentos muito similares aos obtidos para as 24 horas de reacção, o que pode fundamentar a ideia de que não havendo mais iodosilbenzeno em solução, os rendimentos não sofrem alterações.

Na presença de *N*-óxido de 4-fenilpiridíneo, os resultados da epoxidação da cinamilidenoacetofenona (**18a**) ao longo do tempo são bastante diferentes aos obtidos com o *N*-óxido de piridíneo. Verificou-se que há um aumento gradual nos rendimentos do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20a**) e do  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido (**21a**) com o decorrer do tempo de reacção, e que são necessárias 72 horas para se obter rendimentos similares aos conseguidos com o cocatalisador *N*-óxido de piridíneo. A partir destas 72 horas, verificou-se um decréscimo nos rendimentos tanto do mono como do diepóxido da cinamilidenoacetofenona (entrada 11E). De salientar que em todas as experiências em que se utilizou o cocatalisador, se obtém maior quantidade do diepóxido do que do monoepóxido, numa relação de aproximadamente 2:1.

Após este estudo, estenderam-se as condições experimentais da entrada 4E às restantes cinamilidenoacetofenonas (**18b-j**) e os produtos obtidos são similares aos obtidos na epoxidação com peróxido de hidrogénio, não se conseguindo recuperar em alguns casos, reagente de partida.<sup>135</sup> Os rendimentos de epoxidação das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**18a-j**) com o catalisador de salen Mn(III) e utilizando o iodosilbenzeno como oxidante, estão traduzidos na tabela 15.

**Tabela 15** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**18a-j**) utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

 $\xrightarrow[\text{PhIO}]{(S,S)\text{-Salen Mn(III)}}$ Produtos de epoxidação		
Cinamilidenoacetofenona	Produto obtido	$\eta$ (%)
( <b>18a</b> ) ( $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ )	( <b>20a</b> )	18
	( <b>21a</b> )	43
( <b>18b</b> ) ( $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = OCH_3$ )	( <b>20b</b> )	---
	( <b>21b</b> )	---
( <b>18c</b> ) ( $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3$ )	( <b>20c</b> )	11
	( <b>21c</b> )	23
	( <b>20d</b> )	22
( <b>18d</b> ) ( $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = NO_2$ )	( <b>21d</b> )	33
	( <b>22d</b> )	39
( <b>18e</b> ) ( $R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H$ )	<i>trans</i> -( <b>20e</b> )	60
	<i>cis</i> -( <b>20e</b> )	7
( <b>18f</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H$ )	( <b>20f</b> )	18
	( <b>21f</b> )	41
( <b>18g</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = R^4 = H$ )	( <b>20g</b> )	15
	( <b>21g</b> )	55
( <b>18h</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = NO_2, R^3 = R^4 = H$ )	( <b>20h</b> )	---
	( <b>21h</b> )	62
( <b>18i</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = R^3 = R^4 = H$ )	( <b>20i</b> )	4
	( <b>23i</b> )	2
( <b>18j</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H$ )	<i>trans</i> -( <b>20j</b> )	13
	<i>cis</i> -( <b>20j</b> )	9
	( <b>23j</b> )	3

Analisando a tabela 15 pode verificar-se que a epoxidação das cinamilidenoacetofenonas substituídas em C-4 e C-4' (**18c,d,f-h**) dão em geral origem aos respectivos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos em menor percentagem do que os respectivos  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos.

O melhor rendimento efectivo total é obtido para a (*E,E*)-4-nitrocinaamilidenoacetofenona (**18d**) (94 %). Também com este oxidante foi possível isolar além do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20d**) e o  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido (**21d**), o  $\alpha,\beta$ -monoepóxido da cinamilidenoacetofenona (**22d**).



Note-se que por este método de epoxidação não foi possível isolar o  $\gamma,\delta$ -monoepóxido da (*E,E*)-4'-nitrocinamilidenoacetofenona (**20h**). Este facto leva-nos a pensar que talvez o monoepóxido se forme e se vá convertendo no diepóxido com o decorrer do tempo.

A introdução do grupo 2'-hidroxilo (**18i,j**) provoca variações significativas nos valores de rendimentos obtidos quando comparado com a cinamilidenoacetofenona não substituída (**18a**), sendo estes bastante inferiores: (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenona (**18i**), rendimento efectivo total 6 %; (*E,E*)-2'-hidroxi- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona (**18j**), rendimento efectivo total 25 % comparado com rendimento efectivo total 61 % para a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a**).

Faz-se de seguida e em forma de resumo, uma breve comparação das reacções de epoxidação de cinamilidenoacetofenonas utilizando o peróxido de hidrogénio e o iodosilbenzeno como oxidantes (comparar tabelas 13 e 15).

A epoxidação utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante origina os  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas em maiores rendimentos, cerca do dobro, do que os respectivos  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos enquanto que quando se recorreu à utilização do iodosilbenzeno como oxidante, observa-se o inverso: os  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos são obtidos em melhores rendimentos que os respectivos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos. Esta diferença pode ser interpretada em termos da maior sensibilidade dos  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos ao ataque de moléculas de solvente nucleofílicas, diminuindo os rendimentos em sistemas que se utilizou o peróxido de hidrogénio.

A epoxidação de alkenos catalisada por complexos de salen Mn(III) é geralmente favorecida pela presença de grupos dadores de electrões, sendo os correspondentes epóxidos obtidos em melhores rendimentos. Os resultados apresentados nas tabelas 13 e 15 parecem indicar o contrário. No entanto, os resultados podem ser explicados, não pela reactividade das cetonas insaturadas (**18a-d**), mas sim pela estabilidade dos epóxidos obtidos (**20a-d**) e (**21a-d**). Na presença de substituintes sacadores de electrões, os epóxidos (**20d**, **21d** e **22d**) são obtidos em melhores rendimentos totais (34 % com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e 94 % com PhIO) enquanto que no caso de substituintes dadores de electrões os rendimentos diminuem [rendimentos totais de (**20c** + **21c**) de 24 % com o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e 34 % com o PhIO, em

comparação com os valores de 51 % e 61 %, encontrados com as reacções com a cinamilidenoacetofenona não substituída (**18a**). Na presença de um grupo fortemente dador de electrões não foi possível isolar qualquer produto de epoxidação. Esta conclusão foi confirmada quando se efectuou a epoxidação da 4-metoxicinamilidenoacetofenona (**18b**) em acetonitrilo deuterado e se seguiu a reacção por RMN de  $^1\text{H}$ . Após alguns minutos de reacção nas condições descritas na tabela 14 (entrada 4E), observou-se o aparecimento dos sinais correspondentes ao  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20b**) (duplo duplete a  $\delta$  6,54 ppm,  $J = 15,4$  e  $7,4$  Hz, correspondente à resonância do próton H- $\beta$ ) e outros pequenos sinais na zona alifática ( $\delta$  4,12-5,01 ppm), que aumentaram com o tempo de reacção. O sinal característico do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20b**) não aumentou e não se observaram quaisquer sinais correspondentes ao  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido (**22b**).

O rendimento efectivo total da reacção de epoxidação da  $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona (**18e**) não é influenciado pelos dois oxidantes utilizados, no entanto, as percentagens obtidas dos dois  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos é distinta: com o peróxido de hidrogénio obteve-se maior percentagem do monoepóxido de menor  $R_f$  (isómero *cis*-**20e**) e com o iodosilbenzeno obteve-se o monoepóxido de maior  $R_f$  em maior percentagem (isómero *trans*-**20e**), numa proporção *trans/cis* de 8,6. Esta diferença pode ser explicada por uma mudança de mecanismo radicalar de epoxidação para um mecanismo mais do tipo concertado, sendo o acetonitrilo um solvente com menor poder de solvatação e consequentemente, com um menor poder de estabilização das espécies radicalares.

A presença do grupo 2'-hidroxilo (**18,j**) diminuiu drasticamente os rendimentos quando se utiliza o iodosilbenzeno quando comparado com o peróxido de hidrogénio como oxidante.

Comparando os resultados obtidos no presente estudo de epoxidação de cinamilidenoacetofenonas utilizando peróxido de hidrogénio / iodosilbenzeno como oxidantes com o estudo utilizando o dimetildioxirano<sup>96</sup> como oxidante, podemos concluir que os rendimentos totais dos produtos de epoxidação são muito semelhantes quando se utilizam o iodosilbenzeno e o DMD como oxidantes e ligeiramente inferior com a utilização do peróxido de hidrogénio.

Utilizando um excesso de DMD obtém-se preferencialmente os  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos enquanto que no caso da utilização do iodosilbenzeno e do peróxido de hidrogénio, obtém-se uma mistura de  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos e  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos, em diferentes proporções, consoante o oxidante em causa.

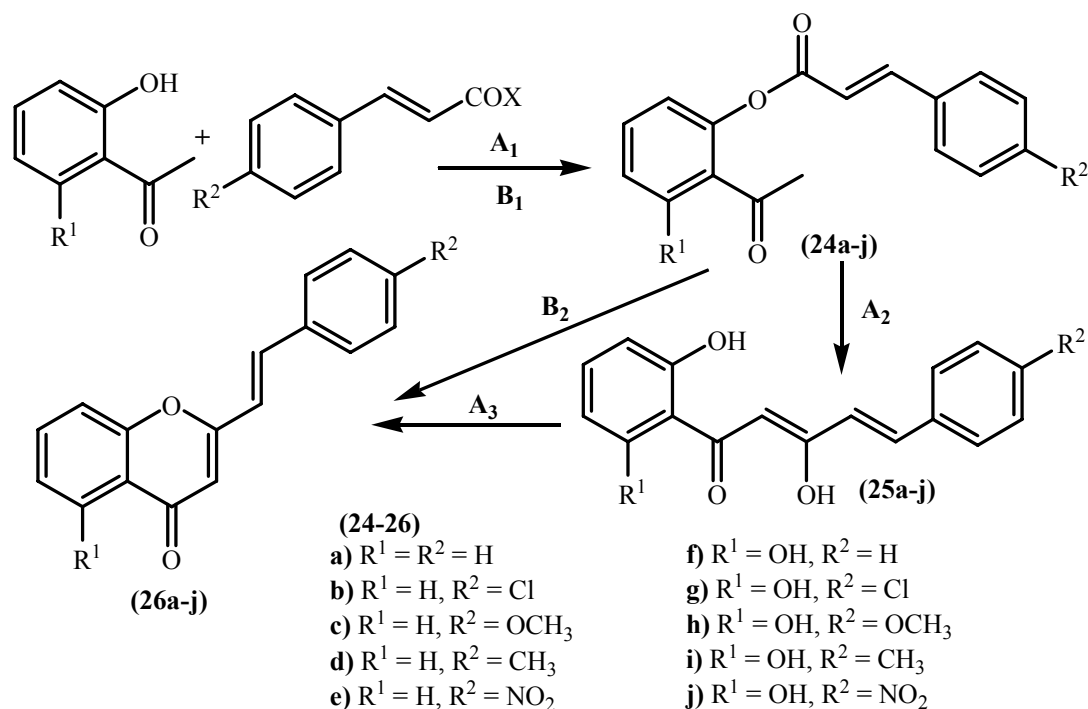
Para derivados com um grupo 2'-hidroxilo, utilizando DMD além da obtenção de  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos e  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos, consegue-se isolar derivados de cumaranona, produtos de ciclização dos diepóxidos. Com o peróxido de hidrogénio e iodosilbenzeno, as 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas dão origem aos respectivos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos e os  $\alpha,\beta$ -monoepóxidos são ciclizados em derivados de (*E*)-2-estiril-4-cromanona.

### **3.3 Estudos de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas**

#### **3.3.1 Preparação de (*E*)-2-estirilcromonas**

A síntese das (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-j**) foi efectuada pelo método de Baker-Venkataraman, com algumas alterações no procedimento experimental. O método de Baker-Venkataraman consiste no tratamento de uma 2'-hidroxiacetofenona, devidamente substituída, com um cloreto de cinamoílo (comercial ou gerado *in situ*), originando a 2'-cinamoíloxiacetofenona correspondente. A transposição do grupo cinamoílo deste éster em meio básico, origina às 2-cinamoíl-2'-hidroxiacetofenonas. Por fim, efectua-se a ciclização para a obtenção das (*E*)-2-estirilcromonas pretendidas (Esquema XXI).<sup>139</sup>

Na síntese das (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-e**) utilizou-se o método A descrito no esquema XXI e na síntese das (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas (**26f-j**) utilizou-se o método B do esquema XXI, de acordo com os métodos de síntese reportados na literatura e que apresentaram os melhores rendimentos.



A<sub>1</sub>: X=Cl piridina seca, 2h, temp. amb.

X = OH piridina seca, POCl<sub>3</sub>, 3h, 60 °C

A<sub>2</sub>: DMSO, KOH, 2h. temp. amb.

A<sub>3</sub>: DMSO, ác. *p*-toluenossulfônico, 2-3h, 90 °C

B<sub>1</sub>: X = OH CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DCC, 4-pirrolidinopiridina, 30 min., temp. amb.

B<sub>2</sub>: a) DMSO, KOH, 4h, temp. amb.;

b) DMSO, I<sub>2</sub>, 1h, 100 °C

### ESQUEMA XXI

### 3.3.2 Estudos de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante

Para finalizar os estudos de epoxidação, analisou-se um outro tipo de sistemas com duas duplas ligações conjugadas, as (*E*)-2-estirilcromonas (26a-j).<sup>140</sup>

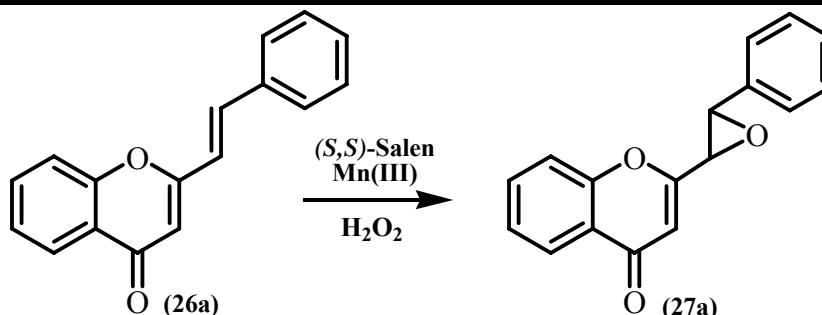
Começou-se também por aplicar o método de Lévai *et al.*<sup>93</sup> no estudo de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona não substituída (26a), em que se utiliza peróxido de hidrogénio em meio aquoso básico e sem o recurso a catalisadores. Semelhantemente ao que aconteceu com a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (18a), não foi possível isolar quaisquer produtos da reacção de epoxidação da 2-estirilcromona (26a) aplicando esta metodologia.

A nova etapa consistiu no desenvolvimento de um método de epoxidação usando o catalisador de salen Mn(III) (**11b**). Mais uma vez e semelhantemente ao procedimento utilizado para as cinamilidenoacetofenonas (ver capítulo 3.2.2), dissolveu-se a (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) numa mistura de diclorometano / metanol (1:1) e na presença de catalisador de salen Mn(III) e de 3 equivalentes de peróxido de hidrogénio. A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente durante 24 horas e após este período também não foi possível isolar qualquer produto de epoxidação, recuperando-se a (*E*)-2-estirilcromona de partida (**26a**) (Tabela 16, entrada 1F).

Seguiu-se a introdução do cocatalisador 1-metil-imidazol, que revelou ser de extrema importância na epoxidação dos sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados estudados anteriormente. Ao fim de 12 horas de reacção (entrada 2F) isolou-se em quantidades vestigiais (por cromatografia em placa de sílica gel) um produto de R<sub>f</sub> ligeiramente superior ao do reagente de partida e que após análise do seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H revelou ser o  $\alpha,\beta$ -epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**). Continuando a reacção até perfazer as 24 horas (entrada 3F), melhorou-se substancialmente o rendimento do  $\alpha,\beta$ -epóxido atingindo os 7 %. De seguida, aumentou-se o tempo de reacção para as 48 horas (entrada 4F), mas o rendimento da epoxidação diminuiu, isolando-se menor quantidade quer de epóxido quer de reagente de partida, sugerindo que talvez o meio reaccional promova a decomposição deste compostos.

A influência do factor temperatura foi determinante aquando do aumento da quantidade de peróxido de hidrogénio (entradas 5F-7F). Comparou-se o rendimento de epoxidação à temperatura ambiente (entrada 3F) com o rendimento de epoxidação a 40 °C (entrada 5F) e verificou-se uma diminuição acentuada no rendimento. No entanto, verificou-se que aumentando a quantidade de peróxido de hidrogénio (entrada 6F) e à temperatura de 40°C, obteve-se um rendimento igual ao conseguido à temperatura ambiente, de 7 %. Estes factos sugerem-nos que talvez a temperatura promovesse a decomposição do peróxido de hidrogénio deixando de estar disponível para a reacção de epoxidação não se fazendo portanto sentir, quando o oxidante está presente em grande excesso. O melhor rendimento obtido na epoxidação da 2-estirilcromona (**26a**) foi de 8 %, quando se usaram 10 equivalentes de peróxido de hidrogénio, a 40°C e durante 48 horas de reacção (entrada 7F).

**Tabela 16** – Estudos de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromonas (**26a**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.



Entrada	Catal. (equiv.)	Cocatal. (equiv.)	Oxidante (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (27a) %	η efect. (27a) %
1F	0,05	---	3	24	temp. amb.	0	---
2F	0,05	1-MeIm 0,7	3	12	temp. amb.	1	5
3F	0,05	1-MeIm 0,7	3	24	temp. amb.	7	62
4F	0,05	1-MeIm 0,7	3	48	temp. amb.	4	29
5F	0,05	1-MeIm 0,7	3	24	40	2	24
6F	0,05	1-MeIm 0,7	10	24	40	7	40
7F	0,05	1-MeIm 0,7	10	48	40	8	65
8F	0,05	2-MeIm 0,7	3	24	temp. amb.	3	54
9F	0,05	2-MeIm 0,7	3	48	40	3	74
10F	0,05	2-MeIm 0,7	10	48	40	4	48
11F	0,05	PyNO 0,7	3	24	temp. amb.	5	39
12F	0,05	PyNO 0,7	3	48	temp. amb.	2	19
13F	0,05	PyNO 0,7	10	48	40	6	42
14F	0,05	PPNO 0,7	3	24	temp. amb.	5	30
15F	0,05	PPNO 0,7	3	48	temp. amb.	4	63
16F	0,05	PPNO 0,7	10	48	40	5	40
17F	0,05	NH <sub>4</sub> OAc 0,7	3	24	temp. amb.	3	27
18F	0,05	NH <sub>4</sub> OAc 0,7	3	48	temp. amb.	5	59
19F	0,05	NH <sub>4</sub> OAc 0,7	10	48	40	6	59

A alteração de cocatalisador de 1-metil-imidazol para 2-metil-imidazol (entradas 8F-10F) levou a rendimentos de epoxidação muito baixos, não ascendendo a 4 %, embora

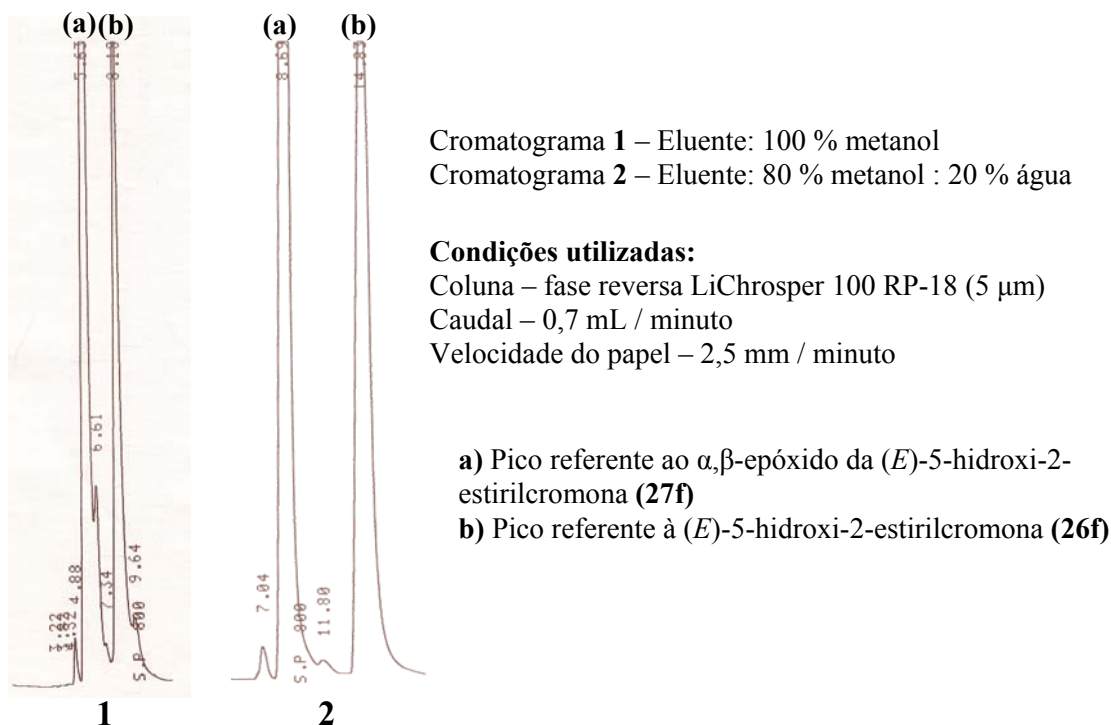
sejam as condições em que se consegue recuperar maior quantidade do reagente de partida. Cocatalisadores como o *N*-óxido de piridíneo e o *N*-óxido de 4-fenilpiridíneo também se revelaram ineficazes da reacção de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) (entradas 11F-16F), apresentando rendimentos na ordem dos 5 %.

Numa tentativa de conseguir aumentar o rendimento de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**), experimentou-se também a presença do cocatalisador acetato de amónio (entrada 17F-19F), utilizado por vários autores na epoxidação de olefinas catalisadas por complexos de manganês e usando peróxido de hidrogénio como oxidante.<sup>141,142</sup> Também neste caso os resultados de epoxidação foram insatisfatórios, não permitindo melhorar os rendimentos obtidos com este tipo de oxidante.

Para concluir este estudo aplicaram-se as condições experimentais da entrada 7F às (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-e**) (Anexo I, pág. 205) e os rendimentos obtidos na epoxidação usando o peróxido de hidrogénio como oxidante, estão expressos na tabela 17.

Quando se aplicaram as condições da entrada 7F à (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona (**26f**) verificou-se que por tlc apenas se observava a presença de uma única mancha, coincidente com o *R<sub>f</sub>* do reagente de partida. Decidiu-se fazer o espectro de RMN de <sup>1</sup>H para confirmar a presença da 5-hidroxi-2-estirilcromona (**26f**) e verificou-se que além deste composto, existia em solução outro composto, dada a existência de dois singuletos a  $\delta$  6,3-6,5 ppm, correspondentes à ressonância de H-3 de duas estruturas de cromona. A presença de dois dupletos na zona alifática do espectro ( $\delta$  3,78 e 4,20 ppm), permite concluir que serão os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  do esperado sistema  $\alpha,\beta$ -epóxido da 5-hidroxi-2-estirilcromona, (**27f**). Após várias tentativas sem sucesso de separação dos dois compostos por cromatografia em placa de sílica gel, decidiu-se tentar a separação por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Para o efeito utilizou-se uma coluna de fase reversa do tipo RP-18, usando metanol como eluente. O cromatograma revelou o aparecimento de dois picos mas com tempos de retenção muito próximos. Assim sendo, aumentou-se a polaridade usando água, numa proporção de 8:2 de metanol / água, e foi possível separar os dois picos com bons tempos de retenção. O primeiro pico apresentou um tempo de retenção de 8 minutos e foi identificado como sendo o  $\alpha,\beta$ -epóxido da 5-hidroxi-2-estirilcromona, (**27f**), enquanto que o segundo pico apareceu ao

fim de 15 minutos e foi identificado como sendo a (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona de partida (**26f**) (Figura 8).



**Figura 8** – Cromatogramas da mistura  $\alpha,\beta$ -epóxido da (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona (**27f**) e (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona (**26f**).

A aplicação as condições de epoxidação da entrada 7F às restantes (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas (**26g-j**), resultaram no mesmo tipo de procedimento de purificação e separação descrito anteriormente para a (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona (**26f**). Utilizando esta metodologia foi possível separar as misturas dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27g-j**), e as respectivas (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas (**26g-j**), de forma a se obter uma pequena quantidade dos novos epóxidos (**27g-j**), para se proceder à sua caracterização estrutural por RMN e por espectrometria de massa.

Note-se que os rendimentos destas reacções de epoxidação das (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas (**26f-j**) foram calculados a partir dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das misturas reacionais, tomando em consideração o integral da ressonância do próton H-3 dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos (**27f-j**) e aqueles correspondentes aos dos respectivos reagentes de partida (**26f-j**) (Tabela 17).



**Tabela 17** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-j**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

2-Estirilcromona	Produto obtido	$\eta$ (%)	$\eta$ efect. (%)
( <b>26a</b> ) ( $R^1 = R^2 = H$ )	( <b>27a</b> )	8	65
( <b>26b</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = Cl$ )	( <b>27b</b> )	4	32
( <b>26c</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = OCH_3$ )	( <b>27c</b> )	---	---
( <b>26d</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = CH_3$ )	( <b>27d</b> )	8	35
( <b>26e</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = NO_2$ )	( <b>27e</b> )	3	37
( <b>26f</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = H$ )	( <b>27f</b> )	3	14
( <b>26g</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = Cl$ )	( <b>27g</b> )	3	38
( <b>26h</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = OCH_3$ )	( <b>27h</b> )	---	---
( <b>26i</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = CH_3$ )	( <b>27i</b> )	3	27
( <b>26j</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = NO_2$ )	( <b>27j</b> )	3	4

Analisando a tabela 17 pode constatar-se que os rendimentos de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-j**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante e o complexo de salen Mn(III) como catalisador são em geral fracos, sendo a 2-estirilcromona não substituída (**26a**), aquela que apresenta melhores rendimentos de epoxidação. A introdução do grupo hidroxilo na posição 5, faz diminuir ainda mais os rendimentos de epoxidação, apresentando estes, valores na ordem dos 3%.

Não foi possível isolar qualquer epóxido com o substituinte 4'-metoxilo. À semelhança do que foi descrito para a reacção de epoxidação da (*E,E*)-4-metoxicinamilidenoacetofenona (**18b**), pensa-se que poderá ocorrer a abertura do anel de epóxido, impossibilitando o isolamento de qualquer produto da reacção de epoxidação.

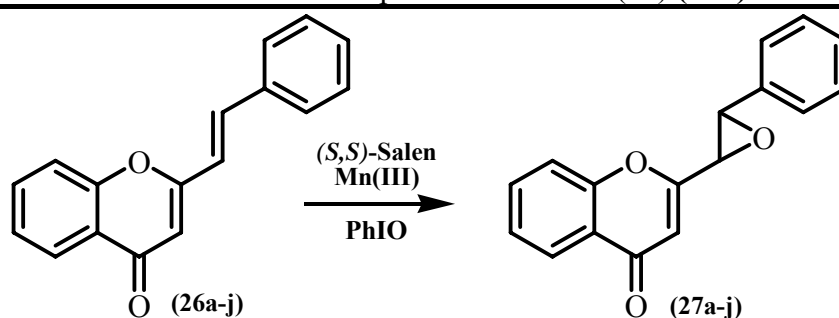
### **3.3.3 Estudos de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas usando o iodosilbenzeno como oxidante**

Continuando o estudo e numa tentativa de melhorar os baixos rendimentos obtidos com o peróxido de hidrogénio na epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-j**), considerou-se a utilização do iodosilbenzeno como oxidante.<sup>140</sup> Começou-se então com a epoxidação de (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) com uma quantidade estequiométrica de iodosilbenzeno, na presença de 0,05 equivalentes do catalisador de salen Mn(III) (**11b**) e usando o acetonitrilo como solvente. Após 24 horas de reacção à temperatura ambiente obteve-se o  $\alpha,\beta$ -epóxido desejado (**27a**) com um rendimento de 7 % (entrada 1G, Tabela 18). A utilização do *N*-óxido de piridíneo como cocatalisador não resultou num incremento do rendimento de epoxidação mas foi possível recuperar maior quantidade do reagente de partida (**26a**) (entrada 2G). Adicionando a estas condições um excesso de iodosilbenzeno (2 equivalentes), o rendimento de epoxidação aumentou consideravelmente de 7 % para 17 % (entrada 9G).

Mais uma vez, o factor tempo é de extrema importância na reacção de epoxidação utilizando o iodosilbenzeno como oxidante. O rendimento do  $\alpha,\beta$ -epóxido (**27a**) aumenta com o decorrer do tempo até se atingir as 12 horas de reacção (entrada 6G e 7G) e após este período começa a diminuir (entradas 8G-11G). Este facto leva-nos a pensar que o epóxido é formado mas após um certo período de tempo é destruído no meio reaccional. Estes resultados suportam a nossa ideia de instabilidade do epóxido (**27a**) nas condições reaccionais.

Os resultados apresentados na tabela 18 indicam que o melhor solvente para a epoxidação de (**26a**) com iodosilbenzeno é o acetonitrilo, dado que quando se utilizou o diclorometano foram obtidos rendimentos mais baixos e quando se utilizou o metanol não se conseguiu isolar qualquer produto de reacção (comparar entradas 4G e 5G com 9G). Contrariamente ao que se verificou na epoxidação de (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante, o aumento da temperatura não resultou num aumento do rendimento do  $\alpha,\beta$ -epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**) (entrada 12G).

**Tabela 18** - Estudos de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.



Entrada	Cocatal. (equiv.)	Oxidante (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Temper. (°C)	η (27a) %	η efect. (27a) %
1G	---	1	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	7	11
2G	PyNO 0,5	1	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	7	24
3G	PyNO 0,5	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	temp. amb.	10	31
4G	PyNO 0,5	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	temp. amb.	11	26
5G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> OH	24	temp. amb.	---	0
6G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	4	temp. amb.	15	30
7G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	12	temp. amb.	29	43
8G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	18	temp. amb.	27	37
9G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	temp. amb.	17	29
10G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	48	temp. amb.	23	29
11G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	96	temp. amb.	16	36
12G	PyNO 0,5	2	CH <sub>3</sub> CN	24	refluxo	17	34

Assim sendo e dado que o melhor rendimento de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) foi de 29 %, alcançado com as condições de entrada 7G, aplicaram-se estas mesmas condições experimentais às restantes (*E*)-2-estirilcromonas (**26b-j**) e os rendimentos obtidos estão expressos na tabela 19.

**Tabela 19** - Rendimentos obtidos na epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-j**) utilizando o iodosilbenzeno como oxidante e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

2-Estirilcromona	Produto obtido	$\eta$ (%)	$\eta$ efect. (%)
( <b>26a</b> ) ( $R^1 = R^2 = H$ )	( <b>27a</b> )	29	43
( <b>26b</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = Cl$ )	( <b>27b</b> )	10	36
( <b>26c</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = OCH_3$ )	( <b>27c</b> )	---	---
( <b>26d</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = CH_3$ )	( <b>27d</b> )	15	27
( <b>26e</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = NO_2$ )	( <b>27e</b> )	4	13
( <b>26f</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = H$ )	( <b>27f</b> )	22	39
( <b>26g</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = Cl$ )	( <b>27g</b> )	12	22
( <b>26h</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = OCH_3$ )	( <b>27h</b> )	---	---
( <b>26i</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = CH_3$ )	( <b>27i</b> )	4	16
( <b>26j</b> ) ( $R^1 = OH, R^2 = NO_2$ )	( <b>27j</b> )	7	20

Novamente e à semelhança com os estudos de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas usando o peróxido de hidrogénio como oxidante, o cálculo dos rendimentos obtidos, a purificação e separação dos epóxidos das (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas (**26f-j**) são similares ao descrito para estes compostos no sub-capítulo 3.3.2.

De acordo com a tabela 19 os melhores rendimentos de epoxidação são obtidos quando não existem substituintes no anel B das 2-estirilcromonas.

Resumindo, a epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-j**) usando o peróxido de hidrogénio como oxidante dá origem a rendimentos bem mais baixos do que aqueles que são obtidos quando se utiliza o iodosilbenzeno. Com ambos os oxidantes, os melhores rendimentos são obtidos com a 2-estirilcromona não substituída (**26a**). Estes resultados sugerem que a presença de substituintes (dadores ou sacadores de electrões) aumenta a

deslocalização electrónica ao longo do sistema diénico  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado conjugado com o anel B, tornando a ligação dupla C $\alpha$ -C $\beta$  menos disponível para epoxidar.

São obtidos melhores rendimentos com menores tempos de reacção e menor quantidade de oxidante utilizando o iodosilbenzeno como oxidante

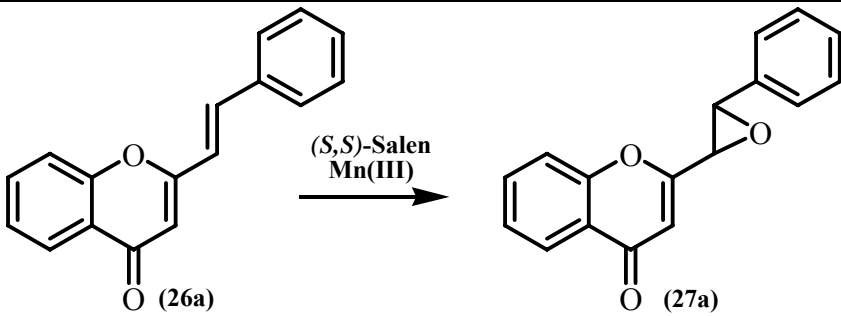
### **3.3.4 Estudos de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona não substituída usando outros oxidantes**

Uma vez que as reacções de epoxidação das (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-j**) deram origem aos respectivos epóxidos em rendimentos moderados e em geral mais baixos do que os rendimentos obtidos na epoxidação dos outros compostos estudados, fez-se um novo estudo de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**), de forma a tentar encontrar condições que levem a melhores rendimentos de epoxidação. Nos estudos anteriormente efectuados, o melhor rendimento de epoxidação foi obtido utilizando o catalisador de salen Mn(III) e o iodosilbenzeno como oxidante (ver tabela 18, entrada 7G), resultando em 29 % na formação do  $\alpha,\beta$ -epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**).

A tabela 20 resume os melhores rendimentos obtidos na epoxidação da 2-estirilcromona (**26a**) usando diversos tipos de oxidantes, embora muitas outras experiências tenham sido efectuadas e nas quais foram obtidos piores resultados.

Iniciou-se por estudar a influência do hipoclorito de sódio como oxidante e utilizando o método desenvolvido pelo grupo de Jacobsen.<sup>85</sup> Estes recorreram também à utilização do complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador e de diclorometano como solvente. Após 12 horas de reacção a 0°C obteve-se o epóxido (**27a**) com um rendimento de 6 % (Tabela 20, entrada 1H). A introdução do cocatalisador *N*-óxido de 4-fenilpiridíneo proposto por alguns autores para reacções de epoxidação usando o hipoclorito de sódio como oxidante resultou apenas num ligeiro aumento do rendimento (entradas 2H e 3H).<sup>84,85</sup> A variação do solvente, da quantidade de oxidante e do tempo de reacção, não levaram a melhores resultados dos apresentados na tabela 20 para este tipo de oxidante.

**Tabela 20** - Estudos de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) utilizando vários oxidantes e o complexo de salen Mn(III) (**11b**) como catalisador.

								
Entrada	Catal. (equiv.)	Cocatal. (equiv.)	Oxidante (equiv.)	Solvente (ml)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (27a) %	η efect. (27a) %
1H	0,05	---	NaOCl 2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 4 ml	12	0	6	31
2H	0,05	PPNO 0,5	NaOCl 2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 4 ml	12	0	8	56
3H	0,05	PPNO 0,5	NaOCl 2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 4 ml	24	0	8	46
4H	0,05	---	Oxone 2	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O 4 ml	24	0	8	14
5H	0,05	NaHCO <sub>3</sub> 2	Oxone 2	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O 4 ml	4	0	9	22
6H	0,05	NaHCO <sub>3</sub> 2	Oxone 2	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O 4 ml	24	0	9	24
7H	0,05	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2	Oxone 2	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O 4 ml	24	0	4	14
8H	---	---	MCPBA 1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 4 ml	24	temp. amb.	3	20
9H	---	---	MCPBA 1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 4 ml	24	refluxo	5	23
10H	---	---	MCPBA 1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 4 ml	12	refluxo	6	22
11H	---	---	MCPBA 1	CHCl <sub>3</sub> 4 ml	12	refluxo	5	25
12H	0,05	---	SPB 2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH (1:1) 4 ml	24	temp. amb.	3	15
13H	0,05	---	SPC 2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH (1:1) 4 ml	24	temp. amb.	4	20

O estudo de epoxidação envolvendo o oxone como oxidante foi efectuado de acordo com o procedimento descrito por Pietikainen<sup>87</sup> e que envolve o mesmo catalisador de salen utilizado nos seus estudos anteriormente descritos (entrada 4H). A presença de soluções aquosas de sais<sup>88</sup> contribuiu positivamente para os rendimentos obtidos na epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) (entradas 5H-7H).

O ácido *meta*-cloroperbenzóico (MCPBA) tem sido vastamente utilizado na epoxidação de diferentes tipos de substratos.<sup>69,136</sup> Este estudo incluiu também a utilização deste oxidante mas os resultados obtidos foram em geral fracos (entradas 8H-11H). Analisando estas condições podemos verificar que os rendimentos rondam os 3-6 % e que não necessitaram da presença do catalisador de salen Mn(III). Deve salientar-se a presença do complexo de salen e de vários cocatalisadores não contribuíram para o aumento dos rendimentos obtidos na epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**).

Perborato de sódio (SPB) e percarbonato de sódio (SPC) são compostos sólidos do tipo peróxido disponíveis comercialmente e usados numa variada gama de reacções de oxidação em síntese orgânica. A sua capacidade de libertarem peróxido de hidrogénio em meio aquoso resultou na sua aplicação em reacções de epoxidação, incluindo sistemas do tipo cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>143,144</sup> Várias experiências de utilização destes oxidantes foram efectuadas, sem sucesso, na epoxidação da 2-estirilcromona (**26a**). Somente quando estas reacções foram efectuadas na presença do catalisador de salen Mn(III) é que se conseguiu isolar em quantidades vestigiais o  $\alpha,\beta$ -epóxido da 2-estirilcromona pretendida, (**27a**). A tabela 20 apresenta os melhores rendimentos obtidos na epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) usando o perborato de sódio e percarbonato de sódio como oxidantes, com 3 e 4 %, respectivamente (entradas 12H e 13H).

Assim sendo, pode-se concluir que a utilização de diferentes oxidantes na reacção de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) utilizando o catalisador de salen Mn(III) não contribuiu para a obtenção de melhores rendimentos do que aqueles que tinham sido alcançados com a utilização do iodosilbenzeno como oxidante (Tabela 18, entrada 7G).

# CAPÍTULO 4

## CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS NOS ESTUDOS DE EPOXIDAÇÃO

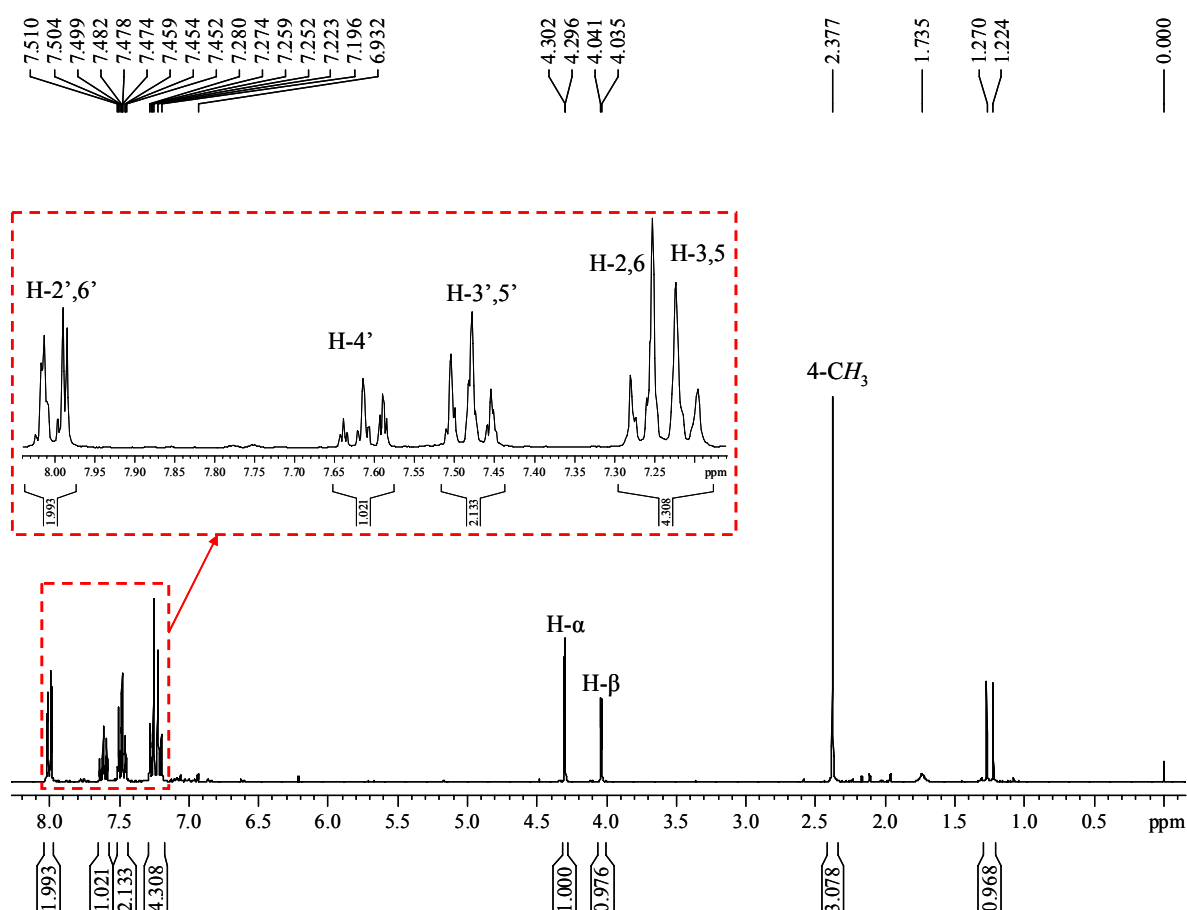




## 4.1 Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)

### 4.1.1 Caracterização de *trans*-epóxidos de (*E*)-calconas

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos epóxidos das calconas, [(**15a-e**), Anexo I, pág. 205], apresentam dois sinais em forma de duplete a  $\delta$  4,04-4,21 e 4,26-4,59 ppm, correspondentes à ressonância dos prótons H- $\beta$  e H- $\alpha$ , respectivamente (Figura 9). A conectividade apresentada no espectro HMBC entre os prótons aromáticos H-2,6 e o carbono da zona alifática, identifica inequivocamente o carbono C- $\beta$ . Pelo espectro HSQC, atribuem-se as ressonâncias dos prótons H- $\beta$  a menores valores de frequência e os prótons H- $\alpha$  a frequências superiores.



**Figura 9** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-epóxido da 4-metilcalcona, (**15d**).

A constante de acoplamento ( $J$  1,8-1,9 Hz) é uma indicativa da estereoquímica *trans* entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  do anel de epóxido dos compostos (**15a-e**). Estas constantes de

acoplamento estão de acordo com as reportadas na literatura para este tipo de sistema em configuração *trans* ( $J$  1,5-2 Hz), sabendo que para sistemas em configuração *cis*, as constantes de acoplamento apresentam valores mais elevados ( $J$  4,0-4,5 Hz).<sup>43,45-48,86</sup>

As ressonâncias dos prótons H-2',6' são as que surgem a maiores valores de frequência ( $\delta$  8,01-8,06 ppm), excepto no caso do *trans*-epóxido da 4-nitrocalcona, (**15e**), devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo. Seguidamente surgem as do próton H-4' ( $\delta$  7,61-7,69 ppm), em forma de triplo tripleto, devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo (Figura 9).

Os assinalamentos correspondentes aos restantes prótons só foram possíveis recorrendo aos espectros bidimensionais de HSQC e HMBC. Assim, para os epóxidos das calconas, (**15a-e**), verificou-se que os assinalamentos dos prótons do anel B se situam a menores valores de frequência ( $\delta$  6,99-7,40 ppm) enquanto que os prótons do anel A apresentam desvios a  $\delta$  7,48-8,06 ppm. Esta diferença nos desvios químicos deve-se aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotectores do grupo carbonilo, daí os prótons do anel A estejam mais desprotegidos.

**Tabela 21** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de *trans*-epóxidos de calconas, (**15a-e**).

Comp.	(15a)	(15b)	(15c)	(15d)	(15e)
H-2,6	7,35-7,44 m	7,31 d $J$ 8,6 Hz	7,40 d $J$ 8,8 Hz	7,27 d $J$ 8,2 Hz	7,56 d $J$ 8,8 Hz
H-3,5	7,35-7,44 m	7,39 d $J$ 8,6 Hz	6,99 d $J$ 8,8 Hz	7,21 d $J$ 8,2 Hz	8,28 d $J$ 8,8 Hz
H-4	7,35-7,44 m	---	---	---	---
H- $\alpha$	4,31 d $J$ 1,9 Hz	4,26 d $J$ 1,8 Hz	4,59 d $J$ 1,8 Hz	4,30 d $J$ 1,9 Hz	4,29 d $J$ 1,8 Hz
H- $\beta$	4,08 d $J$ 1,9 Hz	4,06 d $J$ 1,8 Hz	4,04 d $J$ 1,8 Hz	4,04 d $J$ 1,9 Hz	4,21 d $J$ 1,8 Hz
H-2',6'	8,02 dd $J$ 7,8 e 1,3 Hz	8,00 dd $J$ 8,0 e 1,4 Hz	8,06 dd $J$ 7,3 e 1,5 Hz	8,00 dd $J$ 7,9 e 1,5 Hz	8,01 dd $J$ 8,0 e 1,4 Hz
H-3',5'	7,49 dd $J$ 7,8 e 7,3 Hz	7,50 dd $J$ 8,0 e 7,5 Hz	7,56 dd $J$ 7,3 e 7,1 Hz	7,48 dd $J$ 7,9 e 7,4 Hz	7,52 dd $J$ 8,0 e 7,8 Hz
H-4'	7,63 tt $J$ 7,3 e 1,3 Hz	7,64 tt $J$ 7,5 e 1,4 Hz	7,69 tt $J$ 7,1 e 1,5 Hz	7,61 tt $J$ 7,4 e 1,5 Hz	7,66 tt $J$ 7,8 e 1,4 Hz

No caso do *trans*-epóxido da 4-nitrocalcona, (**15e**), o efeito fortemente sacador do grupo nitro faz alterar os desvios químicos dos prótons do anel B (onde se encontra a substituição), para valores de frequência mais elevados. Assim, a ressonância dos prótons em posição *orto* à substituição 4-nitro, que surgem na forma de duplete, apresentam desvios  $\Delta\delta = + 0,88$  ppm e os prótons em posição *meta*, que surgem na forma de duplete, apresentam desvios  $\Delta\delta = + 0,16$  ppm, relativamente ao epóxido da calcona não substituída, (**15a**) (Tabela 21).

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  permite identificar a ressonância do carbono carbonílico a elevados valores de frequência, a  $\delta$  192,0-193,4 ppm.

Com o auxílio dos espectros bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância:

- do carbono C- $\beta$ , a  $\delta$  58,0-59,4 ppm;
- do carbono C- $\alpha$ , a  $\delta$  60,8-61,0 ppm;
- dos carbonos C-2',6', a  $\delta$  128,3-128,7 ppm;
- dos carbonos C-3',5', a  $\delta$  128,7-129,4 ppm;
- dos carbonos C-4', a  $\delta$  133,8-134,4 ppm.

Para a identificação da ressonância dos carbonos do anel B dos *trans*-epóxidos das calconas, (**15a-e**), bem como a identificação do carbono quaternário C-1' foi necessário recorrer também a espectros de HMBC. Foi possível identificar C-1' a  $\delta$  135,1-136,4 ppm, devido à correlação a longa distância com os sinais dos prótons H-3',5' e H- $\alpha$ .

A presença de um substituinte no carbono C-4 provoca grandes alterações nas ressonâncias de todos os carbonos do anel B, sendo naturalmente o sinal correspondente à ressonância do carbono C-4, o mais afectado. Este carbono apresenta desvios para maiores valores de frequência e que pode atingir variações de  $\Delta\delta \sim 30$  ppm, para o substituinte metoxilo na posição 4 (Tabela 22).

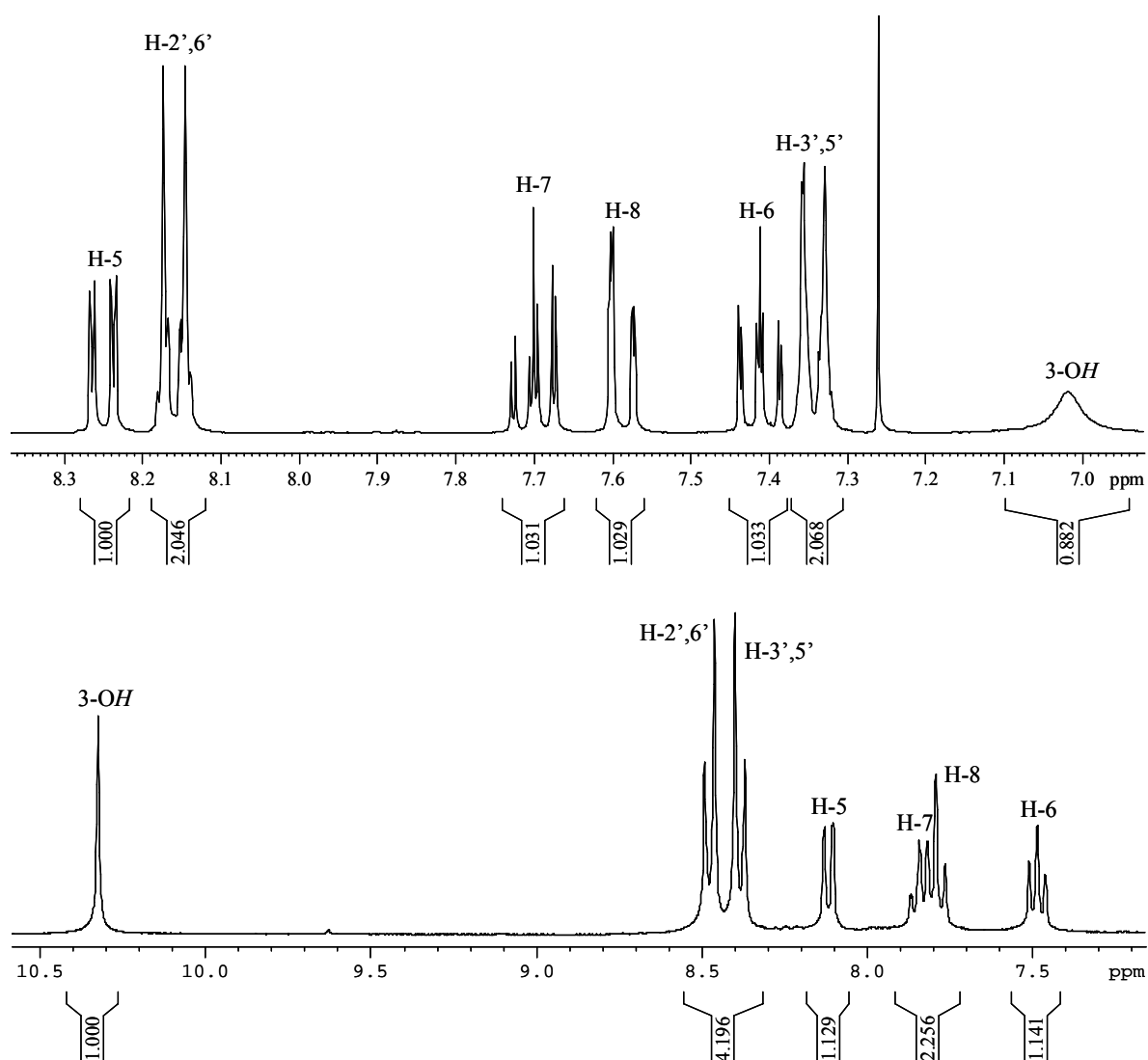
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de compostos substituídos no carbono C-4 apresenta dois sinais de grande intensidade, correspondentes à ressonância dos carbonos C-2,6 e dos carbonos C-3,5, e ainda um pico de pequena intensidade correspondente à do carbono C-1. Este último apresenta desvios significativos consoante o tipo de substituição em C-4. Assim, na presença do grupo metoxilo (dador de electrões), o carbono C-1 apresenta-se mais protegido, para valores mais baixos de frequência enquanto que a presença de um grupo sacador de electrões (nitro), o carbono C-1 apresenta-se mais desprotegido, apresentando variações de  $\Delta\delta - 7,0$  ppm e  $\Delta\delta + 7,3$  ppm, relativamente ao epóxido da calcona não substituída, **(15a)**, respectivamente.

**Tabela 22** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de *trans*-epóxidos de calconas, **(15a-e)**.

Comp.	(15a)	(15b)	(15c)	(15d)	(15e)
C-1	135,39	134,0	128,4	132,4	142,7
C-2,6	125,7	129,0	128,0	125,7	126,6
C-3,5	128,8	127,1	114,6	129,4	124,1
C-4	129,0	134,9	160,9	139,0	148,3
C- $\alpha$	61,0	60,9	60,9	61,0	60,8
C- $\beta$	59,4	58,7	59,3	59,4	58,0
C=O	193,0	192,7	193,4	193,2	192,0
C-1'	135,40	135,3	136,4	135,4	135,1
C-2',6'	128,3	128,3	128,7	128,3	128,4
C-3',5'	128,7	128,9	129,4	128,8	129,0
C-4'	133,8	134,1	134,2	133,9	134,4

#### 4.1.2 Caracterização de 3-hidroxiflavonas

A principal característica de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 3-hidroxiflavonas [**(16f-j)**, Anexo I, pág. 205] é, naturalmente, o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância de 3-OH, que surge a  $\delta$  7,02-7,38 ppm para as 3-hidroxiflavonas **(16f-i)** e a  $\delta$  10,33 ppm para o caso da 4'-nitro-3-hidroxiflavona **(16j)** (Figura 10). Este facto explica-se por o grupo nitro ser forte sacador de electrões, desprotegendo a posição 3 do anel e consequentemente levando o desvio químico para altos valores de frequência.



**Figura 10** - Ampliação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de 3-hidroxi-4'-metilflavona (**16i**) e 3-hidroxi-4'-nitroflavona (**16j**).

A ressonância dos prótons do anel A não é significativamente afectada pela presença de substituintes na posição 4'. Assim, foi possível identificar as ressonâncias características, descritas de menores valores de frequência para valores de frequência mais elevados:

- o sinal do próton H-6 surge na forma de tripleto ou duplo tripleto, a  $\delta$  7,40-7,49 ppm;
- o sinal do próton H-8 surge na forma de duplete ou duplo duplete, a  $\delta$  7,57-7,77 ppm;
- o sinal do próton H-7 surge na forma de tripleto ou duplo tripleto, a  $\delta$  7,69-7,84 ppm;

- o sinal do protão H-5 surge na forma de duplete ou duplo duplete, a  $\delta$  8,12-8,26 ppm;

De salientar que mais uma vez é quando temos o grupo 4'-nitro (**16j**) que os desvios químicos são mais afectados (Tabela 23).

Finalmente identificaram-se os sinais correspondentes à ressonância dos protões do anel B, ou seja, H-2',6' e H-3',5', em forma de dupletos (Figura 10), a  $\delta$  8,15-8,48 e 7,06-8,39 ppm, respectivamente (quando as 3-hidroxi flavonas apresentam substituição em C-4').

**Tabela 23** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 3-hidroxi flavonas (**16f-j**).

Comp.	(16f)	(16g)	(16h)	(16i)	(16j)
<b>3-OH</b>	7,02 s	7,07 s	7,38 s	7,07 s	10,33 s
<b>H-5</b>	8,26 dd <i>J</i> 7,8 e 1,7 Hz	8,26 dd <i>J</i> 7,9 e 1,8 Hz	8,21 dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	8,24 d <i>J</i> 7,7 Hz	8,12 dd <i>J</i> 7,6 e 1,3 Hz
<b>H-6</b>	7,43 ddd <i>J</i> 7,8, 7,6 e 0,8 Hz	7,43 dd <i>J</i> 7,9 e 7,6 Hz	7,43 ddd <i>J</i> 7,8, 7,6 e 0,8 Hz	7,40 dd <i>J</i> 7,7 e 7,6 Hz	7,49 dd <i>J</i> 7,6 e 7,5 Hz
<b>H-7</b>	7,72 ddd <i>J</i> 8,1; 7,6 e 1,7 Hz	7,73 ddd <i>J</i> 8,1; 7,6 e 1,8 Hz	7,71 ddd <i>J</i> 8,1; 7,6 e 1,6 Hz	7,69 dd <i>J</i> 8,1 e 7,6 Hz	7,84 ddd <i>J</i> 7,9; 7,5 e 1,3 Hz
<b>H-8</b>	7,61 dd <i>J</i> 8,1, e 0,8 Hz	7,59 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,60 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,57 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,77 d <i>J</i> 7,9 Hz
<b>H-2',6'</b>	8,27 dd <i>J</i> 8,1 e 1,4 Hz	8,22 d <i>J</i> 8,7 Hz	8,26 d <i>J</i> 9,0 Hz	8,15 d <i>J</i> 7,8 Hz	8,48 d <i>J</i> 9,0 Hz
<b>H-3',5'</b>	7,55 dd <i>J</i> 8,1 e 7,4 Hz	7,51 d <i>J</i> 8,7 Hz	7,06 d <i>J</i> 9,0 Hz	7,33 d <i>J</i> 7,8 Hz	8,39 d <i>J</i> 9,0 Hz
<b>H-4'</b>	7,50 tt <i>J</i> 7,4 e 1,4 Hz	---	---	---	---

Uma análise detalhada da tabela 23 permite verificar que são os protões do anel em que se encontra o substituinte aqueles que apresentam maiores variações nos desvios químicos, de forma similar ao que foi anteriormente descrito para os *trans*-epóxidos das calconas, (**15a-e**).

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  permite identificar inequivocamente:

- os sinais correspondentes aos carbonos dos substituintes 4'-metoxilo e 4'-metilo a  $\delta$  55,4 e 21,5 ppm, respectivamente;
- os sinais correspondentes ao carbono carbonílico, ou seja, C-4, que surgem a valores elevados de frequência ( $\delta$  173,3-173,6 ppm).

**Tabela 24** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 3-hidroxi flavonas (**16f-j**).

Comp.	(16f)	(16g)	(16h)	(16i)	(16j)
C-2	144,9	143,8	146,4	145,3	142,5
C-3	138,4	138,5	138,0	138,1	140,8
C-4	173,5	173,4	173,6	173,3	173,3
C-5	125,5	125,5	125,3	125,4	124,9
C-6	124,5	124,7	124,6	124,4	124,8
C-7	133,6	133,9	133,5	133,4	134,3
C-8	118,3	118,3	118,2	118,2	118,5
C-9	155,4	155,4	155,4	155,3	154,7
C-10	120,6	120,6	121,1	120,6	121,2
C-1'	131,0	136,2	123,8	128,2	137,6
C-2',6'	127,7	129,2	129,8	127,7	128,6
C-3',5'	128,6	129,0	114,2	129,3	123,7
C-4'	130,2	129,5	161,4	140,6	147,3

Pela análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) identificaram-se os desvios correspondentes à ressonância de C-5, C-6, C-7 e C-8, respectivamente a  $\delta$  124,9-125,5; 124,4-124,8; 133,4-134,3 e 118,2-118,5 ppm (Tabela 24).

Foi também possível identificar dois sinais de grande intensidade, correspondentes à ressonância dos carbonos C-2',6' e C-3',5', sendo os últimos os mais afectados pelo tipo de substituição. Assim sendo, o substituinte metoxilo, forte dador de electrões, provoca desvios ( $\Delta\delta$  – 14,4 ppm) para menores valores de frequência na ressonância dos carbonos na posição *orto*.



A atribuição dos restantes carbonos foi feita recorrendo a espectros de HMBC. Na zona aromática de valores de frequência surgem os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-1' a menores valores de frequência, a  $\delta$  123,8-137,6 ppm, e os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-9, que surgem a maiores valores de frequência, a  $\delta$  154,7-155,4 ppm, ficando o sinal correspondente à ressonância do carbono C-2 em valores intermédios entre os dois ( $\delta$  142,5-146,4 ppm).

Finalmente, as maiores variações nas ressonâncias dos carbonos verificam-se ao nível do carbono C-4', visto este apresentar-se substituído. A presença do grupo nitro (**16j**) origina um desvio de ressonância para maiores valores de frequência de  $\Delta\delta + 17,1$  ppm e a presença do grupo metoxilo (**16h**) acentua ainda mais o desvio para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta + 31,2$  ppm) relativamente à 3-hidroxi flavona (**16f**).

#### **4.1.3 Caracterização de *trans*-3-hidroxi flavanonas**

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 3-hidroxi flavanonas [(**17f-i**), Anexo I, pág. 205] compreende duas zonas completamente distintas, a zona alifática, em que temos os protões do anel C bem como os protões da substituição em 4' e a zona aromática, que compreende os protões dos anéis A e B, sendo H-5 o protão mais desprotegido.

Analizando detalhadamente a zona alifática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 3-hidroxi flavanonas (**17f-i**) e com o auxílio do espectro de COSY (Figura 11), pode identificar-se:

- o sinal em forma de duplete [ $^3J_{(3\text{-OH}\rightarrow\text{H-3})} \sim 2$  Hz] correspondente à ressonância do protão 3-OH, a  $\delta$  3,65-3,70 ppm;
- o sinal em forma de duplo duplete [ $^3J_{(\text{H-3}\rightarrow\text{H-2})} \sim 12$  Hz e  $^3J_{(\text{H-3}\rightarrow 3\text{-OH})} \sim 2$  Hz] correspondente à ressonância do protão H-3, a  $\delta$  4,57-4,65 ppm;
- o sinal em forma de duplete correspondente à ressonância do protão H-2, a  $\delta$  5,10-5,15 ppm;
- os sinais em forma de singuleto, correspondentes aos substituintes metoxilo e metilo, a  $\delta$  3,85 e 2,40 ppm, respectivamente.

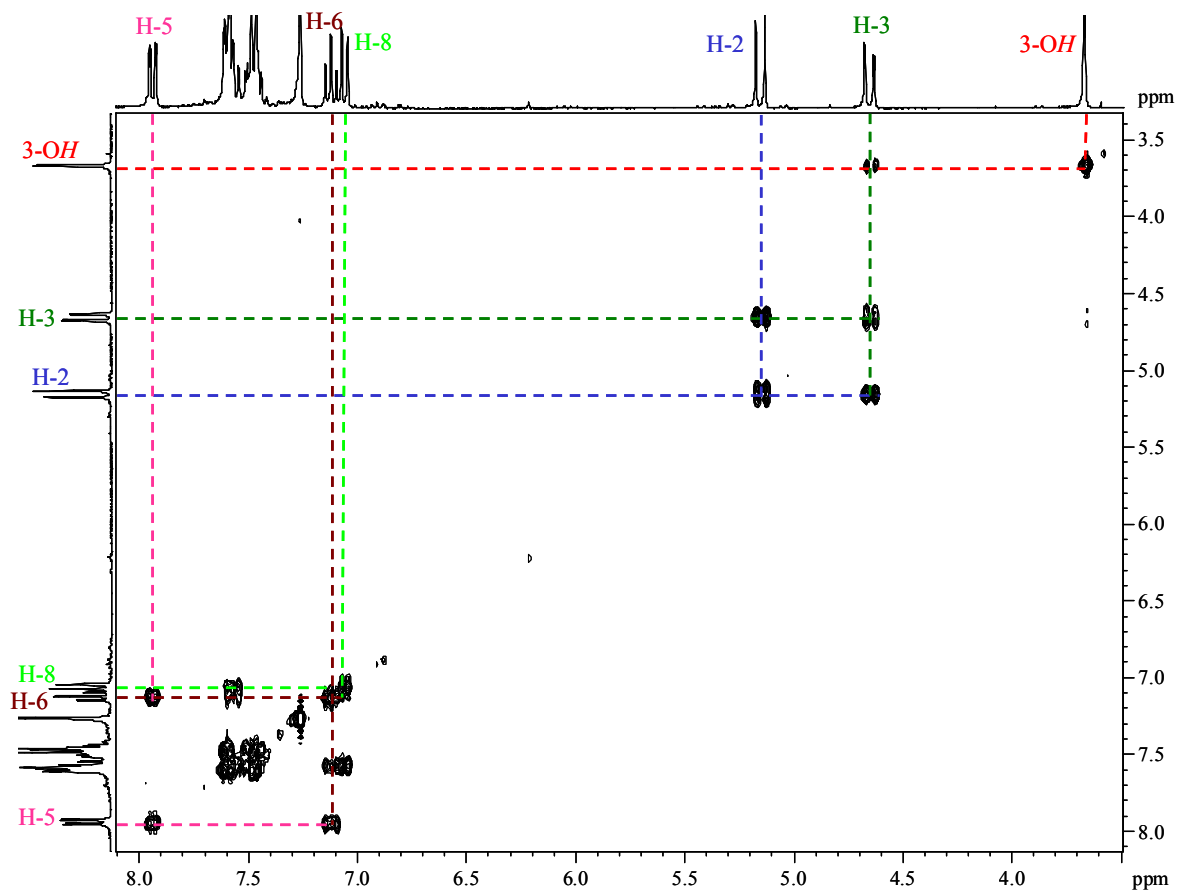
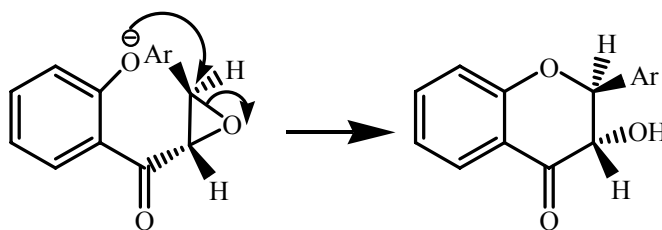


Figura 11 – Espectro de COSY da *trans*-3-hidroxi flavanona (**17f**).

A constante de acoplamento ( $J = 12$  Hz) entre os prótons H-2 e H-3 é indicadora de uma configuração *trans*-diaxial entre os prótons deste sistema AB,<sup>145</sup> o que seria de esperar uma vez que na ciclização o ataque do grupo hidroxilo dar-se-á pela face mais desimpedida do epóxido (Esquema XXII).



ESQUEMA XXII

Na zona aromática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das *trans*-3-hidroflavanonas (**17f-i**), pode identificar-se o sinal correspondente ao próton H-5, em forma de duplo duplete, a  $\delta$

7,92-7,94 ppm, encontrando-se este, na zona de maior desprotecção do espectro devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo.

O assinalamento dos restantes protões do anel A foi possível recorrendo às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC, apresentando estes, desvios e multiplicidade muito semelhantes independentemente do tipo de substituição presente.

**Tabela 25** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de *trans*-3-hidroxi-flavanonas (**17f-i**).

Comp.	(17f)	(17g)	(17h)	(17i)
H-2	5,15 d $J$ 12,4 Hz	5,13 d $J$ 12,3 Hz	5,10 d $J$ 12,4 Hz	5,11 d $J$ 12,4 Hz
H-3	4,65 dd $J$ 12,4 e 1,8 Hz	4,57 dd $J$ 12,3 e 1,8 Hz	4,65 d $J$ 12,4 Hz	4,65 dd $J$ 12,4 e 1,6 Hz
3-OH	3,67 d $J$ 1,8 Hz	3,70 d $J$ 1,8 Hz	3,68 s	3,65 d $J$ 1,6 Hz
H-5	7,94 dd $J$ 7,8 e 1,8 Hz	7,93 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz	7,93 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz	7,92 dd $J$ 7,6 e 1,7 Hz
H-6	7,12 t $J$ 7,8 Hz	7,13 ddd $J$ 7,7; 7,6 e 0,9 Hz	7,11 dt $J$ 7,7 e 0,8 Hz	7,11 dt $J$ 7,6 e 0,8 Hz
H-7	7,57 ddd $J$ 8,1; 7,8 e 1,8 Hz	7,58 ddd $J$ 8,1; 7,6 e 1,6 Hz	7,56 ddd $J$ 8,0; 7,7 e 1,6 Hz	7,55 ddd $J$ 8,0; 7,6 e 1,7 Hz
H-8	7,06 d $J$ 8,1 Hz	7,06 d $J$ 8,1 Hz	7,04 dd $J$ 8,0 e 0,8 Hz	7,04 d $J$ 8,0 Hz
H-2',6'	7,60 dd $J$ 7,8 e 1,8 Hz	7,54 d $J$ 8,5 Hz	7,52 d $J$ 8,8 Hz	7,48 d $J$ 8,1 Hz
H-3',5'	7,44-7,55 m	7,45 d $J$ 8,5 Hz	7,00 d $J$ 8,8 Hz	7,28 d $J$ 8,1 Hz
H-4'	7,44-7,55 m	---	---	---

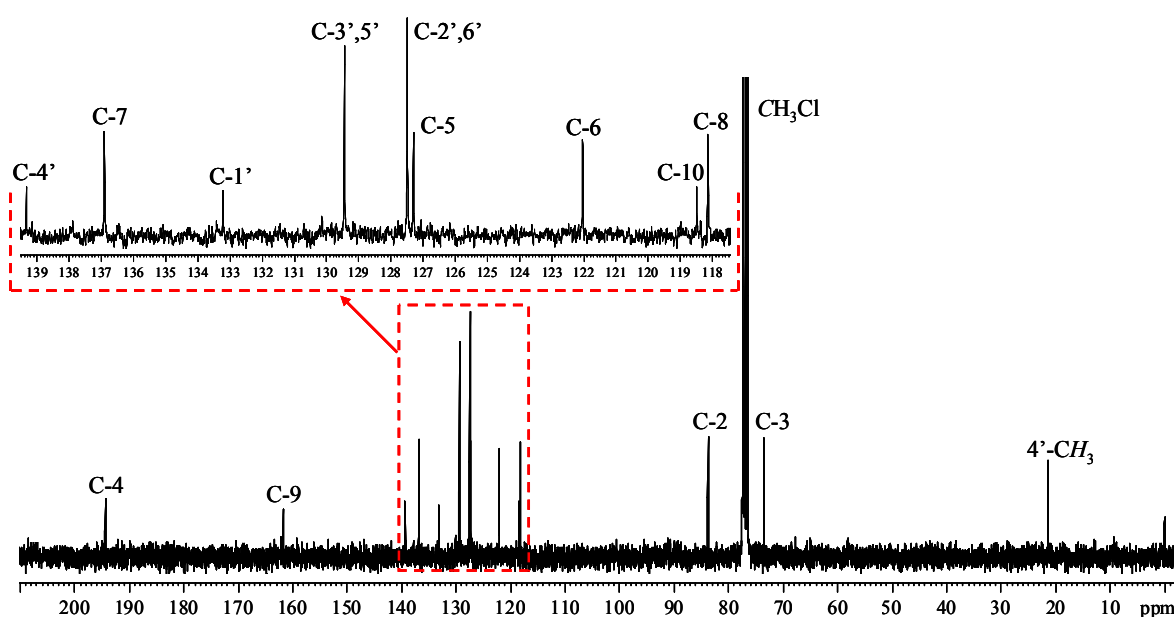
Para finalizar, o assinalamento dos protões aromáticos do anel B foi possível recorrendo à técnica de HMBC. Assim, os protões H-2',6', encontram-se numa zona de maior desprotecção, em forma de duplete a  $\delta$  7,48-7,60 ppm. Os protões H-3',5' encontram-se na zona de maior protecção, a  $\delta$  7,00-7,55 ppm (Tabela 25).

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das *trans*-3-hidroflavanonas (**17f-i**) caracterizam-se pela presença dos sinais correspondentes aos carbonos alifáticos C-3 e C-2, a  $\delta$  73,5-73,6 e

83,0-83,9 ppm, respectivamente. É também possível identificar inequivocamente o sinal correspondente ao carbono carbonílico, C-4, a  $\delta$  193,4-194,4 ppm (Figura 12).

O assinalamento dos carbonos protonados do anel A foi possível recorrendo aos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e HSQC. Assim:

- o sinal correspondente ao carbono C-5, aparece a desvios de  $\delta$  127,3 ppm;
- o sinal correspondente ao carbono C-6, aparece a desvios de  $\delta$  122,0-122,3 ppm;
- o sinal correspondente ao carbono C-7, aparece a desvios de  $\delta$  136,9-137,0 ppm;
- o sinal correspondente ao carbono C-8, aparece a desvios de  $\delta$  118,1-118,2 ppm.



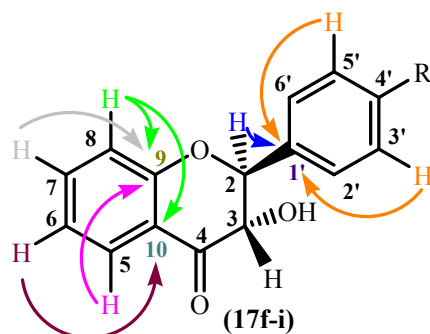
**Figura 12** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *trans*-3-hidroxi-4'-metilflavanona (17i).

Os carbonos protonados do anel B que apresentam substituição em C-4' aparecem como dois sinais de grande intensidade, sendo que os carbonos C-2',6' aparecem a  $\delta$  127,5-128,9 ppm, enquanto que os sinais dos carbonos C-3',5' aparecem a  $\delta$  114,2-129,4 ppm. De salientar que a presença do grupo dador metoxilo na posição 4' (17h) provoca desvios acentuados, para menores valores de frequência, no desvio dos carbonos na posição *orto* (Tabela 26).

**Tabela 26** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de *trans*-3-hidroxi-flavanonas (**17f-i**).

Comp.	(17f)	(17g)	(17h)	(17i)
C-2	83,9	83,0	83,6	83,8
C-3	73,6	73,6	73,5	73,6
C-4	194,2	193,9	194,4	194,3
C-5	127,3	127,3	127,3	127,3
C-6	122,1	122,3	122,0	122,0
C-7	137,0	137,0	136,9	136,9
C-8	118,2	118,1	118,1	118,1
C-9	161,7	161,5	161,7	161,8
C-10	118,5	118,4	118,5	118,5
C-1'	136,3	134,8	128,3	133,2
C-2',6'	127,5	128,8	128,9	127,5
C-3',5'	128,7	128,8	114,2	129,4
C-4'	129,4	135,1	160,3	139,3

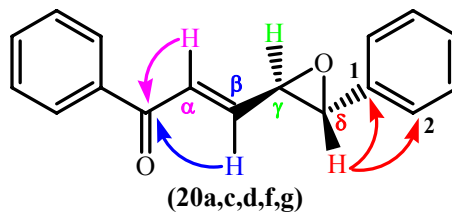
O assinalamento dos carbonos quaternários (C-9, C-10 e C-1') só foi possível recorrendo aos espectros bidimensionais de HMBC. Assim, observam-se as correlações entre os prótons **H-5**, **H-7** e **H-8** com o carbono **C-9**; correlações entre os prótons **H-6** e **H-8** com o carbono **C-10** e ainda entre os prótons **H-2** e **H-3',5'** com o carbono **C-1'**.



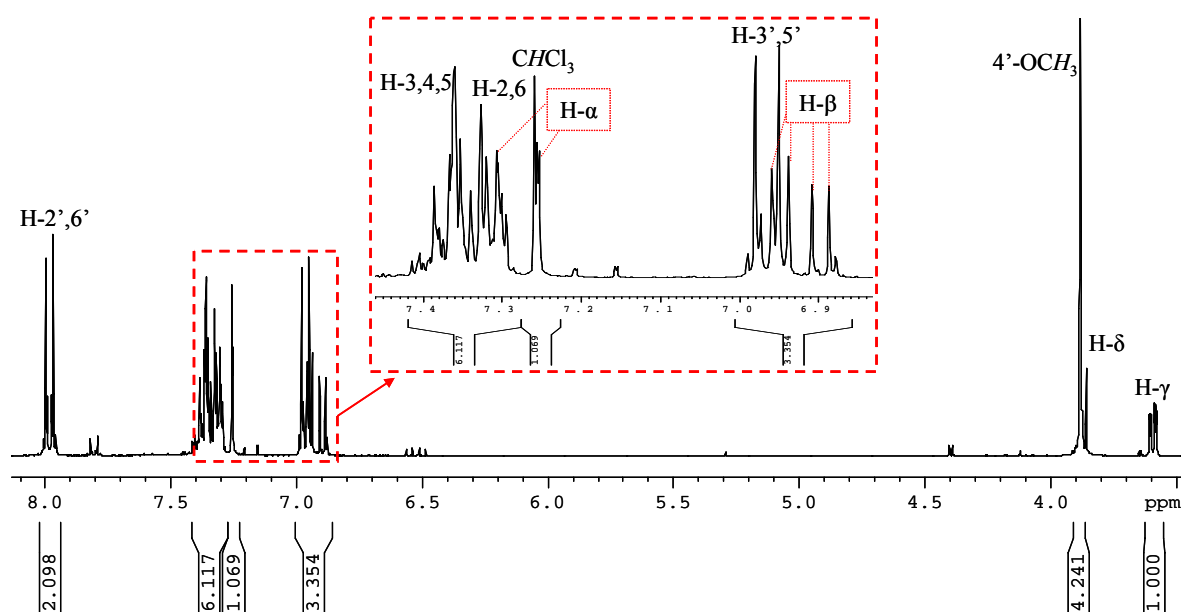
#### 4.1.4 Caracterização de $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos de (*E,E*)-cinamilideno-acetofenonas substituídos em C-4 e em C-4'

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, [(**20a,c,d,f,g**), Anexo II, pág. 207], podemos facilmente identificar na zona alifática os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- $\gamma$  e H- $\delta$ , a desvios de  $\delta$  3,86-4,01 e 3,59-3,61 ppm, respectivamente. A multiplicidade dos sinais é determinante no assinalamento de H- $\delta$  que aparece sempre na forma de duplete, enquanto H- $\gamma$  surge como

duplo duplete ou duplo duplete de dupletos devido ao acoplamento de H- $\gamma$  com H- $\beta$  e H- $\delta$  e na maioria dos casos também se verifica o acoplamento de H- $\gamma$  com H- $\beta$  e H- $\delta$  e ainda com H- $\alpha$ . As conectividades apresentadas nos espectros de HMBC, principalmente aquelas entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  com o carbono carbonílico e as do próton H- $\delta$  com os carbonos C-1 e C-2,6 permitem a identificação inequívoca do anel de epóxido nos carbonos C $\gamma$ -C $\delta$ .



À semelhança do descrito anteriormente para os epóxidos de calconas, (15a-e), a constante de acoplamento ( $J$  1,6-1,9 Hz) indica uma configuração *trans* entre os prótons do anel de epóxido, H- $\gamma$  e H- $\delta$ .



**Figura 13** - Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido da 4'-metoxicinamilidenoacetofona, (20f).

É também possível identificar o sinal em forma de duplo duplete, a  $\delta$  6,92-6,95 ppm, correspondente à ressonância de H- $\beta$  e que aparece a valores mais baixos de frequência que H- $\alpha$ , a  $\delta$  7,28-7,33 ppm. A constante de acoplamento  $J = 15$  Hz é indicativa que a dupla ligação se encontra numa configuração *trans*, como seria de esperar pela configuração das cinamilidenoacetofenonas que lhes deram origem (Figura 13).

O assinalamento dos prótons aromáticos dos anéis A e B só foi possível recorrendo às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC. A introdução de substituintes nas posições C-4 e C-4' facilita o assinalamento dos prótons *orto* e *meta* relativamente a esses substituintes, aparecendo na maior parte dos casos como dupletos, com constantes de acoplamento  $J \sim 9$  Hz (Tabela 27).

**Tabela 27** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas substituídos em C-4 e em C-4', (**20a,c,d,f,g**).

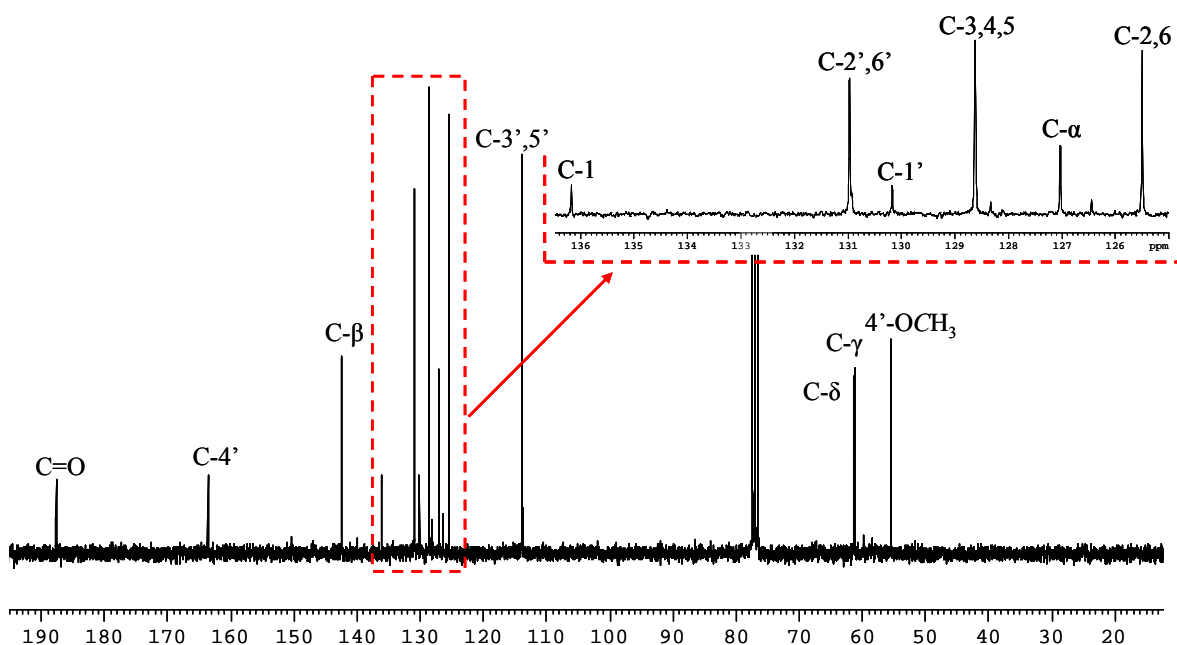
Comp.	(20a)	(20c)	(20d)	(20f)	(20g)
H-2,6	7,28-7,42 m	7,21 d $J$ 8,6 Hz	7,50 d $J$ 8,8 Hz	7,30-7,33 m	7,25-7,41 m
H-3,5	7,28-7,42 m	7,19 d $J$ 8,6 Hz	8,26 d $J$ 8,8 Hz	7,34-7,39 m	7,25-7,41 m
H-4	7,28-7,42 m	---	---	7,34-7,39 m	7,25-7,41 m
H- $\alpha$	7,28 d $J$ 15,4 Hz	7,27 dd $J$ 15,4 e 0,6 Hz	7,33 d $J$ 15,4 Hz	7,28 d $J$ 15,3 Hz	7,28 d $J$ 15,4 Hz
H- $\beta$	6,95 dd $J$ 15,4 e 6,6 Hz	6,95 dd $J$ 15,4 e 6,4 Hz	6,93 dd $J$ 15,4 e 6,6 Hz	6,92 dd $J$ 15,3 e 6,5 Hz	6,93 dd $J$ 15,4 e 6,5 Hz
H- $\gamma$	3,61 dd $J$ 6,6 e 1,8 Hz	3,59 ddd $J$ 6,4; 1,8 e 0,6 Hz	3,61 ddd $J$ 6,6; 1,7 e 0,6 Hz	3,59 ddd $J$ 6,5; 1,9 e 0,7 Hz	3,60 ddd $J$ 6,5; 1,6 e 0,5 Hz
H- $\delta$	3,89 d $J$ 1,8 Hz	3,86 d $J$ 1,8 Hz	4,01 d $J$ 1,7 Hz	3,89 d $J$ 1,9 Hz	3,89 d $J$ 1,6 Hz
H-2',6'	7,97 dd $J$ 7,6 e 1,6 Hz	7,97 dd $J$ 8,0 e 1,4 Hz	7,98 dd $J$ 7,8 e 1,5 Hz	7,98 d $J$ 9,0 Hz	7,89 d $J$ 8,3 Hz
H-3',5'	7,60 dd $J$ 7,6 e 7,4 Hz	7,49 dd $J$ 8,0 e 7,5 Hz	7,51 dd $J$ 7,8 e 7,2 Hz	6,97 d $J$ 9,0 Hz	7,25-7,41 m
H-4'	7,50 tt $J$ 7,4 e 1,6 Hz	7,59 tt $J$ 7,5 e 1,4 Hz	7,61 tt $J$ 7,2 e 1,5 Hz	---	---

O assinalamento das ressonâncias dos prótons do anel A do  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da cinamilidenoacetofenona não substituída, (**20a**), e com substituição em C-4 surgem como:

- sinais em forma de duplo duplete, a  $\delta$  7,97-7,98 ppm, correspondente à ressonância dos prótons H-2',6'.
- sinais em forma de tripleto, a  $\delta$  6,97-7,61 ppm, correspondente aos prótons H-3',5'.
- sinais em forma de triplo tripleto, a  $\delta$  7,50-7,76 ppm, correspondente aos prótons H-4'.

A principal característica de um espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos das cinamilidenoacetofonas, (**20a,c,d,f,g**), é a ressonância do carbono carbonílico, que aparece a elevados valores de frequência, a  $\delta$  187,7-189,5 ppm (Tabela 28).

O assinalamento dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos da cadeia alifática  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$  só foi possível recorrendo à análise dos espectros de HSQC. Assim, identificaram-se os sinais a baixos valores de frequência correspondentes aos carbonos C- $\gamma$  e C- $\delta$ , a  $\delta$  60,2-61,3 e 61,4-61,6 ppm, respectivamente. Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , respectivamente a  $\delta$  127,0-128,0 ppm e  $\delta$  142,1-143,7 ppm, surgindo este último a maiores valores de frequência devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo (Figura 14).



**Figura 14** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da 4'-metoxi-cinamilidenoacetofona, (**20f**).

Por fim, referem-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos anéis aromáticos A e B, cuja zona de ressonância é idêntica e a sua completa elucidação só foi possível recorrendo às técnicas bidimensionais de correlação heteronuclear HSQC e HMBC. Naturalmente são os sinais dos carbonos em que estão ligados os substituintes (C-4 e C-4') que estão sujeitos a maiores desvios. Assim, para os  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos com substituintes em C-4 (**20c,d**), o carbono C-4 apresenta desvios para maiores valores de



frequência [ $\Delta\delta \sim + 10$  ppm para o substituinte metilo (**20c**) e  $\Delta\delta \sim + 19$  ppm para o substituinte nitro (**20d**)], quando comparada com o  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da cinamilidenoacetofenona não substituída, (**20a**). Analogamente, a ressonância do carbono C-4' apresenta desvios para maiores valores de frequência [ $\Delta\delta \sim + 30$  ppm para o substituinte metoxilo (**20f**) e  $\Delta\delta \sim + 11$  ppm para o substituinte metilo (**20g**)], com a introdução destes substituintes nessa mesma posição.

**Tabela 28** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas substituídos em C-4 e em C-4', (**20a,c,d,f,g**).

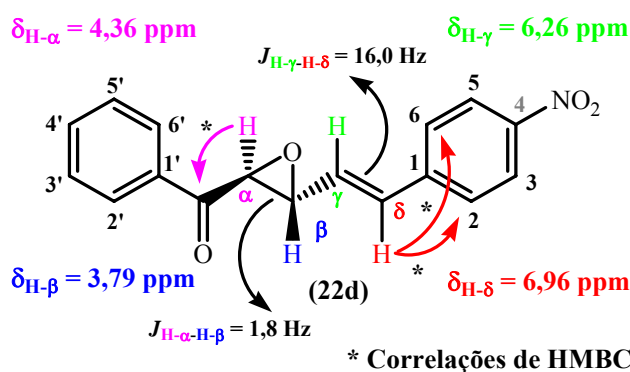
Comp.	(20a)	(20c)	(20d)	(20f)	(20g)
C-1	136,1	133,0	143,4	136,2	136,2
C-2,6	125,5	125,5	126,3	125,5	125,5
C-3,5	128,66	129,3	123,9	128,6	128,6
C-4	128,66	138,6	148,0	128,6	128,6
C=O	189,5	189,5	189,1	187,7	188,9
C- $\alpha$	127,2	127,0	128,0	127,0	127,2
C- $\beta$	143,5	143,7	142,1	142,5	143,0
C- $\gamma$	61,2	61,1	60,2	61,3	61,2
C- $\delta$	61,5	61,6	61,5	61,5	61,4
C-1'	137,3	137,3	137,0	130,2	134,7
C-2',6'	128,6	128,6	128,6	131,0	128,7
C-3',5'	128,69	128,7	128,8	113,9	129,4
C-4'	133,2	133,1	133,4	163,7	144,1

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-1 e C-1', embora afastados do 4-substituinte e 4'-substituinte, respectivamente, também sentem a sua presença, embora com menor intensidade, daí que os desvios químicos provocados sejam naturalmente menores. Para os  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas com substituição em C-4, (**20c,d**), a ressonância do carbono C-1 apresenta desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim - 3$  ppm) com a presença do grupo 4-metilo (fraco dador de electrões) (**20c**) e com a presença do grupo 4-nitro (forte sacador de electrões) (**20d**), apresenta desvios para maiores valores de frequência, na ordem dos  $\Delta\delta \sim + 7$  ppm. Para os  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas com substituição em C-4', (**20f,g**), a

ressonância do carbono C-1' apresenta desvios para menores valores de frequência, na presença de grupos dadores de electrões como os grupos metoxilo (**20f**) e metilo (**20g**),  $\Delta\delta \sim -7$  e  $-3$  ppm, respectivamente. Estes resultados estão de acordo com a literatura sobre os efeitos induzidos pelos substituintes nos desvios químicos dos carbonos em posição *para*.<sup>3,16</sup>

A identificação do  $\alpha,\beta$ -epóxido da 4-nitrocinamilidenoacetofenona (**22d**) foi efectuada recorrendo aos espectros de RMN mono e bidimensionais.

As conectividades apresentadas no espectro de HMBC entre o próton do anel de epóxido H- $\alpha$  ( $\delta_{H-\alpha} = 4,36$  ppm, duplete) e o carbono carbonílico ( $\delta_{C=O} = 193,0$  ppm) e entre o próton H- $\delta$  ( $\delta_{H-\delta} = 6,96$  ppm, duplete) e os carbonos C-2,6, permitem identificar o anel do epóxido nas posições C $\alpha$ -C $\beta$ .



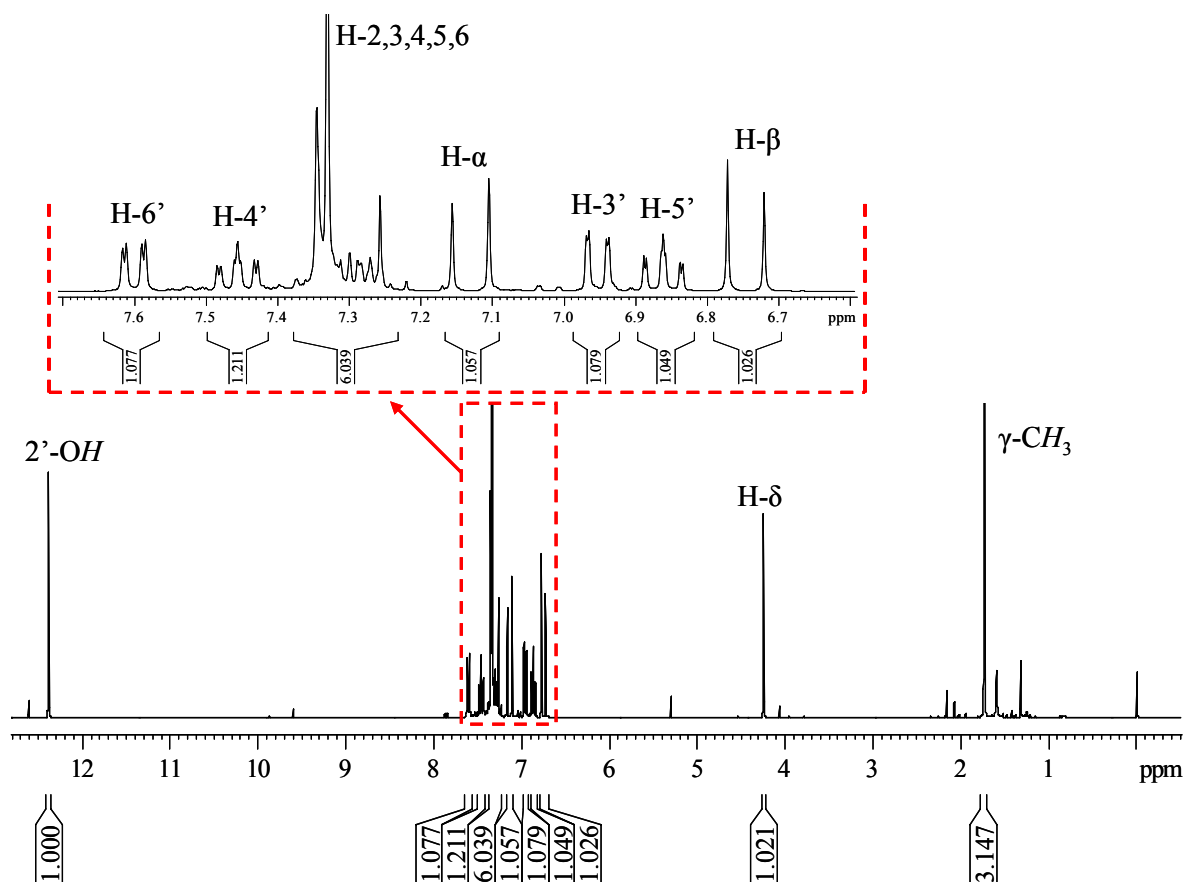
Tal como nos  $\gamma,\delta$ -epóxidos descritos anteriormente (**20a,c,d,f,g**), os prótons do anel de epóxido da 4-nitrocinamilidenoacetofenona (**22d**) apresentam uma estereoquímica *trans* ( $J$  1,8 Hz).

#### 4.1.5 Caracterização de $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas substituídos em C- $\gamma$ e/ou em C-2'

Para completar a discussão da caracterização por RMN dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas resta analisar os compostos com semelhanças estruturais ao nível da substituição em C-2' e em C- $\gamma$ , [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**), Anexo II, pág. 207]. Esta divisão foi efectuada com o objectivo de facilitar a discussão e comparação dos resultados de epoxidação obtidos com este tipo de cinamilidenoacetofenonas.

As principais características de um  $\gamma,\delta$ -monoepóxido de cinamilidenoacetofenona substituído com o grupo metilo em C- $\gamma$ , [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**)], são os singletos que se

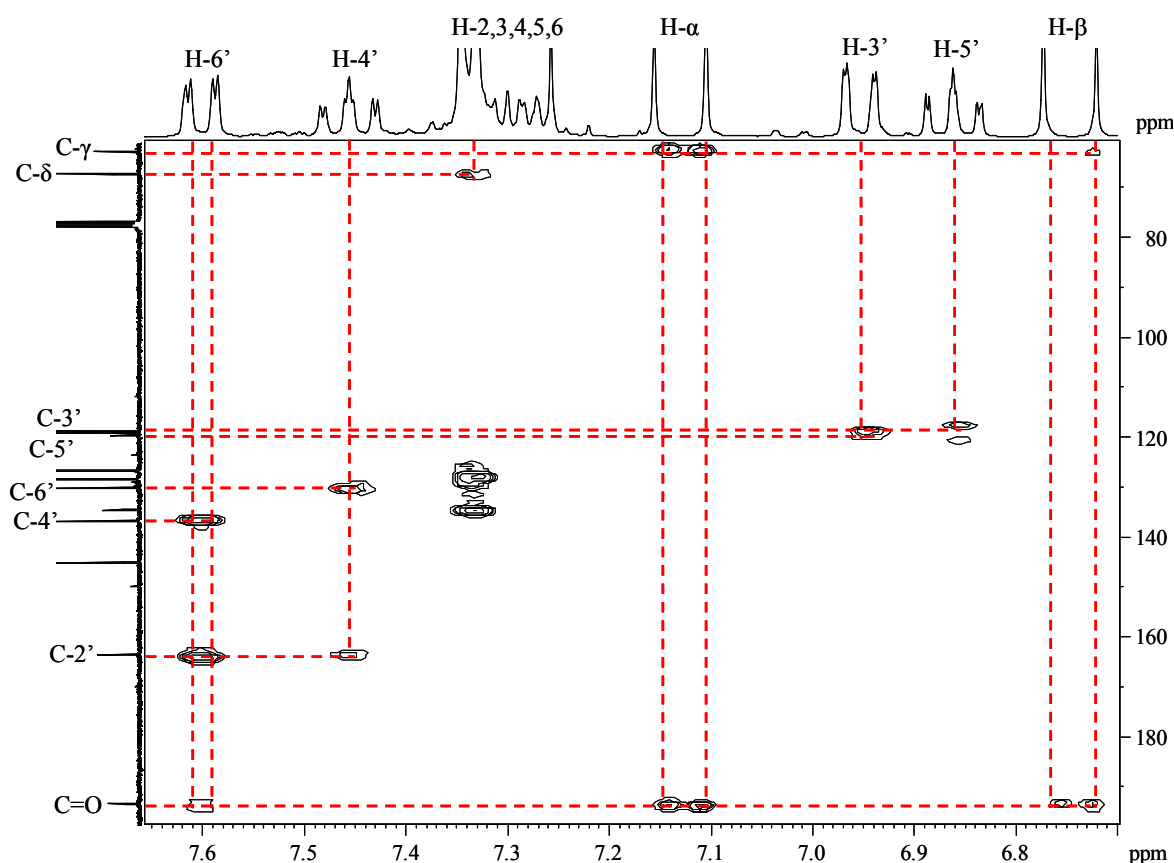
observam na zona alifática correspondentes aos prótons do grupo  $\gamma$ -CH<sub>3</sub> e do próton H- $\delta$ , a  $\delta$  1,31-1,74 e 4,05-4,24 ppm, respectivamente (Figura 15).



**Figura 15** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do *cis*- $\gamma,\delta$ -monoepóxido da 2'-hidroxi- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona, [*cis*-(**20j**)].

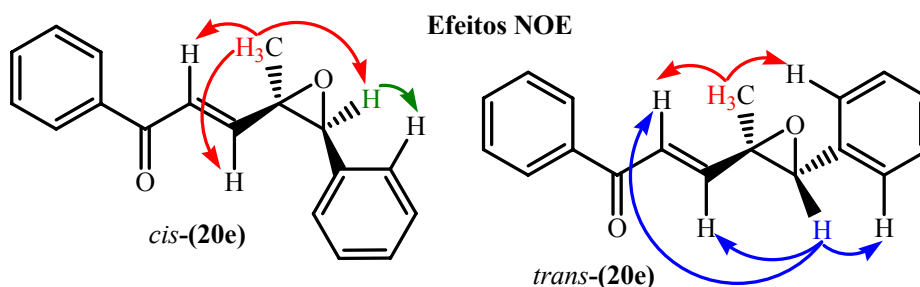
Os  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas substituídos com um grupo hidroxilo na posição 2', [*trans*-(**20j**), *cis*-(**20j**), (**20i**)], apresentam naturalmente, o sinal em forma de singuleto, correspondente à ressonância do próton do grupo 2'-hidroxilo, a  $\delta$  12,38-12,60 ppm. O elevado valor de frequência deste sinal deve-se à desprotecção provocada pela ligação de hidrogénio estabelecida entre o grupo 2'-OH e o oxigénio do grupo carbonilo (Figura 15).

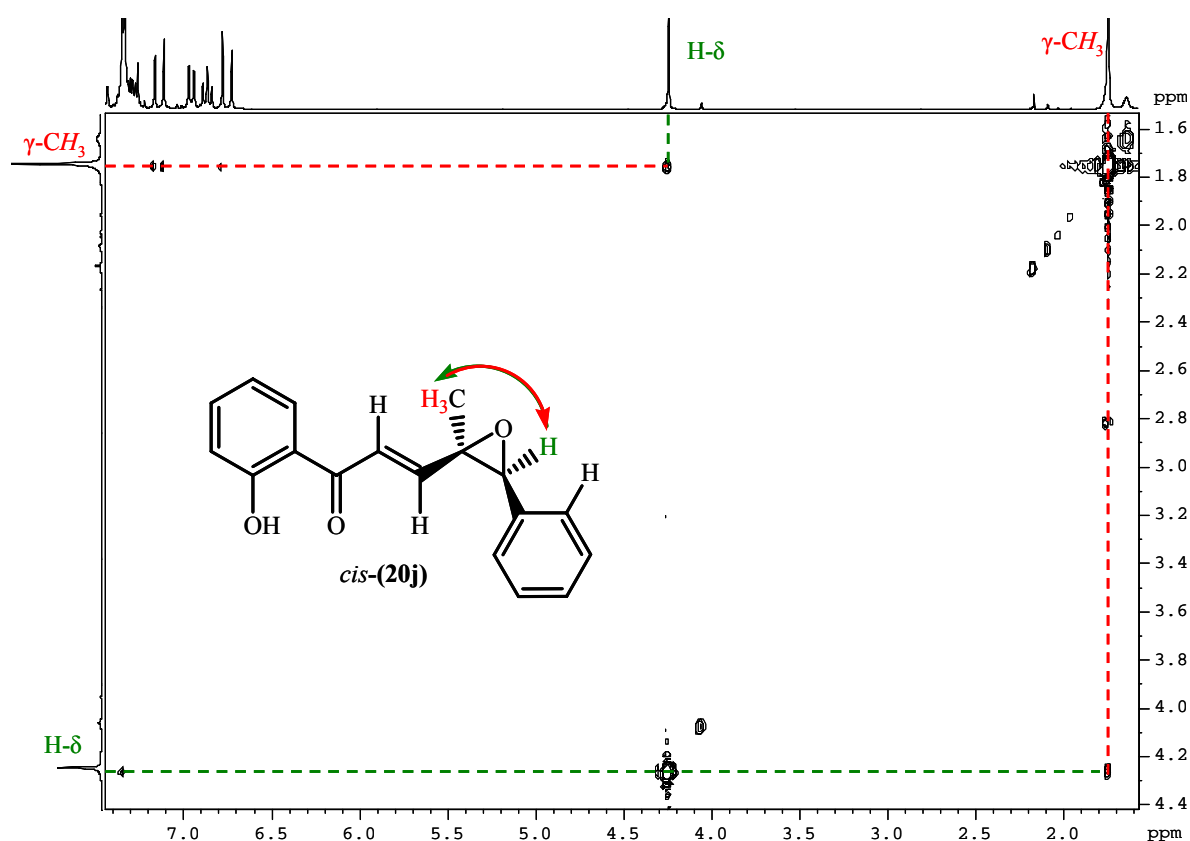
As correlações apresentadas no espectro de HMBC ajudam na identificação da posição do anel de epóxido nos carbonos C $\gamma$ -C $\delta$  da cinamilidenoacetofenona, à semelhança do que acontece com os  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas substituídos em C-4 e em C-4', (**20a,c,d,f,g**) (Figura 16). Analisando a figura 16 pode observar-se as conectividades entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  com o carbono carbonílico e dos prótons do anel B com C- $\delta$ .



**Figura 16** – Espectro de HMBC do *cis*- $\gamma,\delta$ -monoepóxido da 2'-hidroxi- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona, [*cis*-(**20j**)].

A estereoquímica dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de  $\gamma$ -cinamilidenoacetofenonas, [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**)], foi estabelecida pelos efeitos NOE observados nos espectros de NOESY deste tipo de compostos. A proximidade entre o grupo  $\gamma$ -metilo e o próton H- $\delta$ , estabelece a configuração dos *cis*-(**20e,j**) (Figura 17), enquanto que a proximidade entre o grupo  $\gamma$ -metilo e os prótons H-2,6 do fenilo, estabelecem a configuração dos *trans*-(**20e,j**).





**Figura 17** – Ampliação do espectro de NOESY do *cis*- $\gamma,\delta$ -monoepóxido da 2'-hidroxi- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona, [*cis*-(20j)].

Outros sinais importantes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de  $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenonas, [*trans*-(20e,j), *cis*-(20e,j), (20i)], são os correspondentes à ressonância dos prótons olefínicos H- $\alpha$  e H- $\beta$ , que surgem como um sistema AB, a  $\delta$  6,96-7,34 e 6,59-7,19 ppm, respectivamente.

Contudo, no caso do  $\gamma,\delta$ -monoepóxido da 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona, (20i), a existência de um hidrogênio em C- $\gamma$ , faz com o sinal correspondente à ressonância de H- $\beta$ , passe a apresentar-se como um duplo duplete e o sinal do próton H- $\gamma$  apresente-se como um duplo duplete de dupletos devido ao seu acoplamento com H- $\beta$ , H- $\delta$  e H- $\alpha$ .

Os sinais que surgem nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das 2'-hidroxi- e/ou  $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenonas, [*trans*-(20e,j), *cis*-(20e,j), (20i)], correspondentes aos prótons do anel B surgem representados por um ou dois sinais em forma de multipeto com frequências de ressonâncias a  $\delta$  7,25-7,42 ppm (Tabela 29).

**Tabela 29** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas substituídos em C- $\gamma$  e/ou C-2', [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**)].

Comp.	( <b>20i</b> )	<i>trans</i> -( <b>20j</b> )	<i>cis</i> -( <b>20j</b> )	<i>trans</i> -( <b>20e</b> )	<i>cis</i> -( <b>20e</b> )
H-2,6	7,31-7,34 m	7,32-7,42 m	7,27-7,35 m	7,30-7,42 m	7,25-7,35 m
H-3,5	7,35-7,40 m	7,32-7,42 m	7,27-7,35 m	7,30-7,42 m	7,25-7,35 m
H-4	7,35-7,40 m	7,32-7,42 m	7,27-7,35 m	7,30-7,42 m	7,25-7,35 m
H- $\alpha$	7,40 d <i>J</i> 15,1 Hz	7,34 d <i>J</i> 15,2 Hz	7,13 d <i>J</i> 15,4 Hz	7,22 d <i>J</i> 15,4 Hz	6,96 d <i>J</i> 15,8 Hz
H- $\beta$	7,09 dd <i>J</i> 15,1 e 6,2 Hz	7,19 d <i>J</i> 15,2 Hz	6,75 d <i>J</i> 15,4 Hz	7,07 d <i>J</i> 15,4 Hz	6,59 d <i>J</i> 15,8 Hz
H- $\gamma$	3,63 ddd <i>J</i> 6,2; 1,8 e 0,7 Hz	---	---	---	---
H- $\delta$	3,90 d <i>J</i> 1,8 Hz	4,06 s	4,24 s	4,05 s	4,22 s
H-2'	---	---	---	7,99 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,68 dd <i>J</i> 8,2 e 1,3 Hz
H-3'	7,02 dd <i>J</i> 8,1 e 1,0 Hz	7,02 dd <i>J</i> 8,1 e 1,0 Hz	6,95 dd <i>J</i> 8,1 e 1,0 Hz	7,49 dd <i>J</i> 7,9 e 7,4 Hz	7,38 dd <i>J</i> 8,2 e 8,0 Hz
H-4'	7,51 ddd <i>J</i> 8,1; 7,8 e 1,6 Hz	7,50 ddd <i>J</i> 8,1, 7,9 e 1,6 Hz	7,51 ddd <i>J</i> 8,1; 7,8 e 1,6 Hz	7,59 tt <i>J</i> 7,4 e 1,6 Hz	7,46 tt <i>J</i> 8,0 e 1,3 Hz
H-5'	6,93 ddd <i>J</i> 7,9; 7,8 e 1,0 Hz	6,93 ddd <i>J</i> 8,0; 7,9 e 1,0 Hz	6,86 ddd <i>J</i> 7,9; 7,8 e 1,0 Hz	7,49 dd <i>J</i> 7,9 e 7,4 Hz	7,38 dd <i>J</i> 8,2 e 8,0 Hz
H-6'	7,82 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,85 dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	7,60 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,99 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,68 dd <i>J</i> 8,2 e 1,3 Hz

Finalmente convém referir os sinais correspondentes à ressonância dos prótons aromáticos do anel A e que são fortemente afectados com a introdução do grupo hidroxilo na posição 2'. No caso dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, [(**20i**), *trans*-(**20j**) e *cis*-(**20j**)], os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  apresentam um sinal em forma de duplo duplete de dupletos correspondente à ressonância do protão H-5' ( $\delta$  6,86-6,93 ppm), um sinal em forma de duplo duplete correspondente à ressonância do protão H-3' ( $\delta$  6,95-7,02 ppm), um sinal em forma de duplo duplete de dupletos correspondente à ressonância do protão H-4' ( $\delta$  7,50-7,51 ppm) e um sinal em forma de duplo duplete correspondente à ressonância do protão H-6' ( $\delta$  7,60-7,85 ppm). No caso dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das  $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenonas, [*trans*-(**20e**) e *cis*-(**20e**)], estes prótons surgem como três sinais: um duplo duplete, um triplo triplete e um duplo duplete,

a  $\delta$  7,38-7,49; 7,46-7,59 e 7,68-7,99 ppm, e que são correspondentes às ressonâncias de H-3',5'; H-4' e H-2',6', respectivamente.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas substituídas em C- $\gamma$  e/ou C-2', [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**)], tais como os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , apresentam sinais característicos e que apresentam alteração pela introdução de substituintes nessas mesmas posições. Apresenta-se, por isso, uma análise exaustiva da sua caracterização por RMN de  $^{13}\text{C}$ .

O sinal que se identifica com maior facilidade é o correspondente à ressonância do carbono carbonílico, a elevados valores de frequência, a desvios  $\delta$  189,9-193,5 ppm. Como se pode verificar pela análise da tabela 30, a presença do substituinte hidroxilo na posição 2' [(**20i**), *trans*-(**20j**) e *cis*-(**20j**)] provoca um desvio na ressonância de C=O ( $\Delta\delta \sim + 3$  ppm) para maiores valores de frequência, quando comparado com os restantes  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos [*trans*-(**20e**) e *cis*-(**20e**)].

Outros sinais característicos e que aparecem a baixos valores de frequência são os correspondentes ao carbono do grupo  $\gamma$ -metilo, que surgem a  $\delta$  14,9-21,2 ppm, sendo que nos isómeros *trans*-(**20e,j**) aparecem a  $\delta$  14,9 ppm e nos isómeros *cis*-(**20e,j**) a  $\delta$  21,1-21,2 ppm. As ressonâncias dos carbonos C- $\gamma$  e C- $\delta$  aparecem respectivamente a  $\delta$  61,0-62,4 e 61,8-67,0 ppm (Figura 16), surgindo este último a valores mais elevados de frequência, quando comparada com os  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas não substituídas em C- $\gamma$ , (**20a,c,d,f,g** e **i**) (Tabelas 28 e 30).

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**)], destacam-se ainda os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , respectivamente a  $\delta$  123,3-128,2 e 144,2-149,6 ppm. A existência do substituinte  $\gamma$ -metilo provoca pequenos desvios na ressonância destes carbonos olefínicos, sendo os carbonos da posição  $\beta$  os mais afectados. Assim, no caso dos isómeros *trans*-(**20e,j**) os carbonos C- $\beta$  ( $\Delta\delta \sim + 6$  ppm) são desprotegidos enquanto no caso dos isómeros *cis*-(**20e,j**), a desprotecção é menos acentuada ( $\Delta\delta \sim + 1$  ppm).

**Tabela 30** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas substituídos em C- $\gamma$  e/ou C-2', [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**)].

Comp.	( <b>20i</b> )	<i>trans</i> -( <b>20j</b> )	<i>cis</i> -( <b>20j</b> )	<i>trans</i> -( <b>20e</b> )	<i>cis</i> -( <b>20e</b> )
<b>C-1</b>	135,9	134,5	134,3	134,7	134,6
<b>C-2</b>	125,5	126,6	126,5	126,6	126,5
<b>C-3</b>	128,7	128,3	128,3	128,2	127,9
<b>C-4</b>	128,8	128,1	128,1	128,0	128,4
<b>C-5</b>	128,7	128,3	128,3	128,2	127,9
<b>C-6</b>	125,5	126,6	126,5	126,6	126,5
<b>C=O</b>	193,0	193,5	193,3	189,9	190,3
<b>C-<math>\alpha</math></b>	125,3	123,3	126,4	125,0	128,2
<b>C-<math>\beta</math></b>	144,2	149,6	144,9	148,9	144,7
<b>C-<math>\gamma</math></b>	61,0	61,9	62,4	61,8	62,4
<b>C-<math>\delta</math></b>	61,8	67,0	66,9	66,7	66,6
<b>C-1'</b>	119,4	119,5	119,4	137,5	137,3
<b>C-2'</b>	163,6	163,6	163,4	128,64	128,6
<b>C-3'</b>	118,6	118,6	118,5	128,60	128,5
<b>C-4'</b>	136,8	137,0	136,6	133,1	132,8
<b>C-5'</b>	119,0	118,9	118,8	128,60	128,5
<b>C-6'</b>	129,9	130,0	129,9	128,64	128,6

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel aromático B não são afectados pela presença de substituintes em C- $\gamma$  e/ou C-2', apresentando desvios químicos idênticos ao  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos da cinamilidenoacetofenona não substituída, (**20a**). Deste modo, salientam-se os sinais correspondentes à ressonância de C-2,6 e C-3,5, que aparecem como dois sinais de grande intensidade a  $\delta$  125,5-126,6 e 127,9-128,7 ppm, respectivamente. O sinal correspondente à ressonância de C-4 surge a  $\delta$  128,0-128,8 ppm e o sinal correspondente à ressonância de C-1 surge a frequência mais elevada, a  $\delta$  134,3-135,9 ppm.

Por fim referem-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos do anel A. A presença do grupo 2'-hidroxilo proporciona espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  mais complicados,

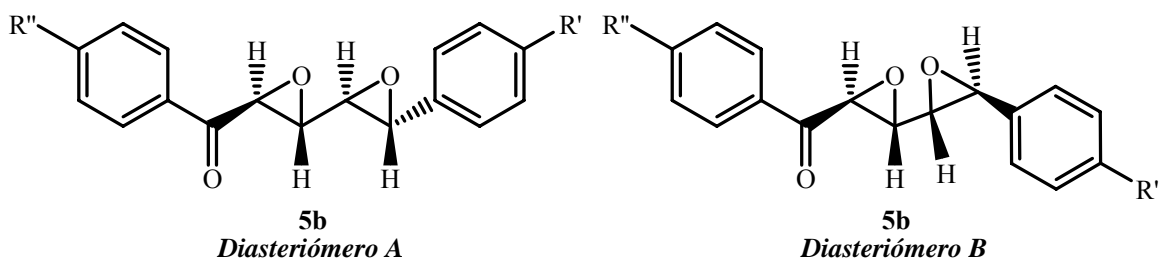


pois todos os carbonos deste anel são não equivalentes (Figura 16). Esta substituição origina grandes alterações nas ressonâncias dos carbonos desse anel, sendo naturalmente o carbono C-2' o mais afectado. Assim, a ressonância do carbono C-2' apresenta desvios para maiores valores de frequência, na ordem dos  $\Delta\delta \sim + 35$  ppm, quando comparada com os  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas sem o substituinte 2'-hidroxilo, (**20a,c-g**). Mais uma vez, o substituinte hidroxilo, forte dador de electrões, provoca desvios para menores valores de frequência, na ressonância dos carbonos em posição *orto* e *para* (C-3' e C-5';  $\Delta\delta \sim - 10$  ppm) e desvios menores mas significativos, na frequência dos carbonos em posição *meta* (C-4' e C-6',  $\Delta\delta \sim + 1-4$  ppm), aparecendo estes a desvios químicos mais elevados e consequentemente numa zona de maior desprotecção.

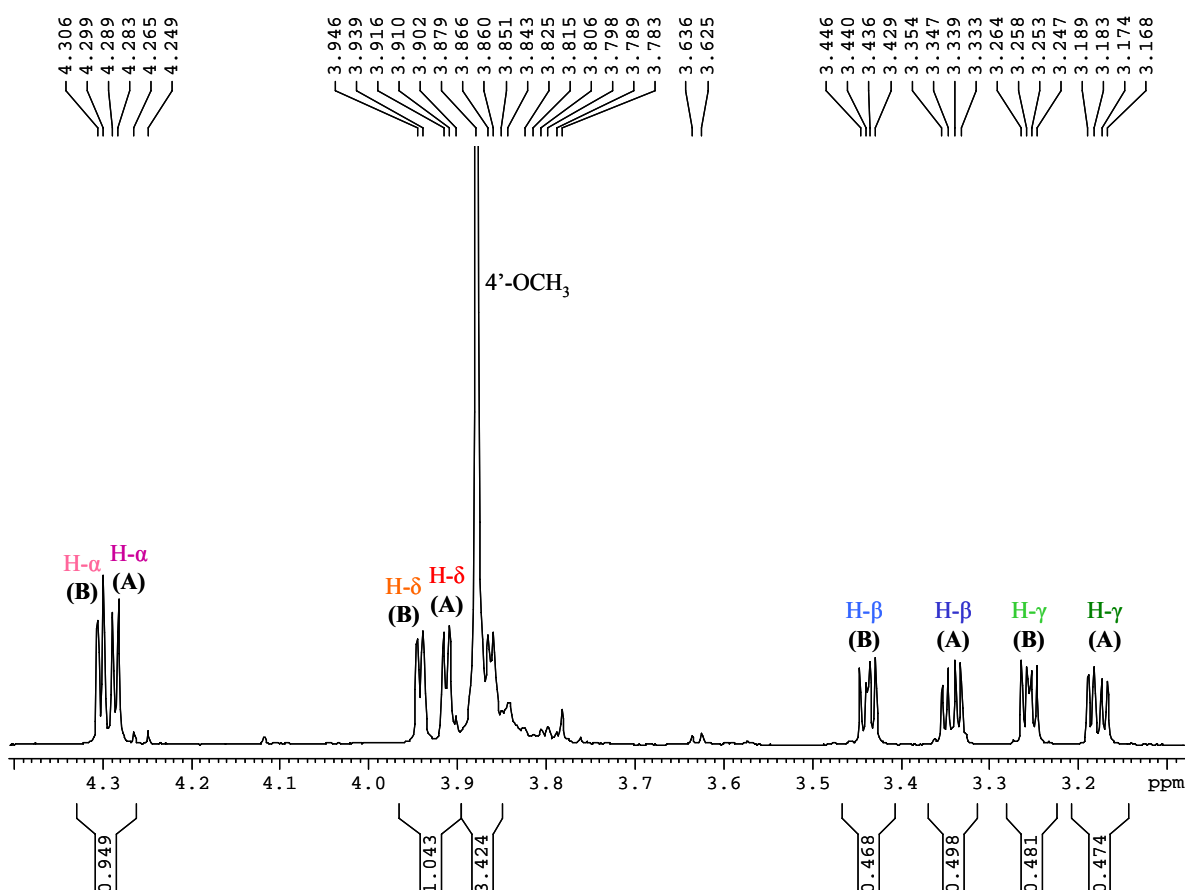
O sinal correspondente à ressonância do carbono C-1' é também bastante afectado pela presença do substituinte 2'-hidroxilo. Os desvios químicos dos carbonos C-1' dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, [(**20i**), *trans*-(**20j**) e *cis*-(**20j**)], apresentam menores valores de frequência, na ordem dos  $\Delta\delta \sim - 18$  ppm, quando comparadas com os  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos sem substituintes hidroxilo na posição 2', (**20a,c-g**).

#### **4.1.6 Caracterização de $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos de (*E,E*)-cinamilideno-acetofenonas**

A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, [(**21a,c,d,f-h**), Anexo II, pág. 207], permite verificar que existem em solução uma mistura de dois diastereómeros, observada pela duplicação da ressonância de todos os prótons. A diferença de intensidade dos sinais, embora mínima, com percentagens que rondam os 58-51 % e 42-49 %, foi utilizada para distinguir entre diastereómero **A** e diastereómero **B**. Assim, os diastereómeros que aparecem como maioritários, foram designados de diastereómero **A**; aos diastereómeros que aparece como minoritários, atribuiu-se a designação de diastereómero **B**. A excepção ocorre nos derivados nitro, mas pela similaridade das ressonâncias e respectivas constantes de acoplamento apresentados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos com os dos outros derivados, levou a assinalar o diastereómero **A** ao que surge como minoritário e o diastereómero **B** ao que surge como maioritário.



Dada a complexidade dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  deste tipo de compostos far-se-á uma análise mais exaustiva na região alifática e que consiste no assinalamento das ressonâncias dos protões do sistema  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxido (Tabelas 31 e 32). Uma análise detalhada deste tipo de espectro permite-nos verificar que os protões H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$  e H- $\delta$  do diastereómero **A** aparecem mais protegidos do que os respectivos protões alifáticos do diastereómero **B** como se pode verificar pela figura 18.



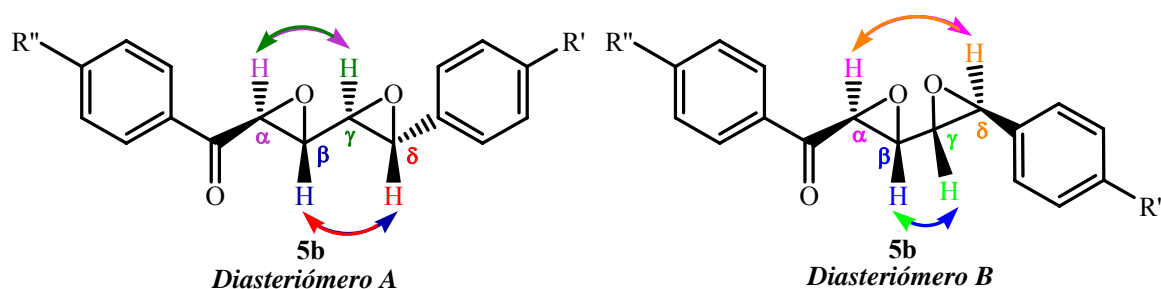
**Figura 18** – Ampliação da zona alifática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxido da 4'-metoxicinamilidenoacetofenona, (**21f**).

Com o auxílio do espectro de HMBC dos  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos (**21a,c,d,f-h**), observou-se correlação da ressonância do carbono carbonílico com o sinal em forma de duplete correspondente à ressonância do próton H- $\alpha$ . Assim e com o auxílio do espectros bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear (COSY), foi possível identificar os restantes prótons alifáticos de cada um dos diastereómeros presentes. Descreve-se de seguida os desvios químicos bem como a multiplicidade dos prótons alifáticos dos  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos (**21a,c,d,f-h**):

- H- $\gamma$ , sinal em forma de duplo duplete, a  $\delta$  3,17-3,22 ppm.
- H- $\beta$ , sinal em forma de duplo duplete, a  $\delta$  3,34-3,54 ppm.
- H- $\delta$ , sinal em forma de duplete, a  $\delta$  3,91-4,08 ppm.
- H- $\alpha$ , sinal em forma de duplete, a  $\delta$  4,29-4,39 ppm.

A estereoquímica dos diastereómeros formados foi estabelecida pelas correlações apresentadas nos espectros de NOESY deste tipo de compostos (**21a,c,d,f-h**). Assim, para os diastereómeros **A**, verifica-se um efeito NOE intenso entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\gamma$  e entre os prótons H- $\beta$  e H- $\delta$ ; para os diastereómeros **B**, verifica-se um efeito NOE intenso entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\delta$  e entre os prótons H- $\beta$  e H- $\gamma$ .

#### Correlações de NOESY



A determinação das constantes de acoplamento entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  ( $J$  1,9-2,0 Hz) e entre os prótons H- $\gamma$  e H- $\delta$  ( $J$  1,8-2,0 Hz), permite identificar uma configuração *trans,trans* para os anéis de epóxido deste tipo de compostos.

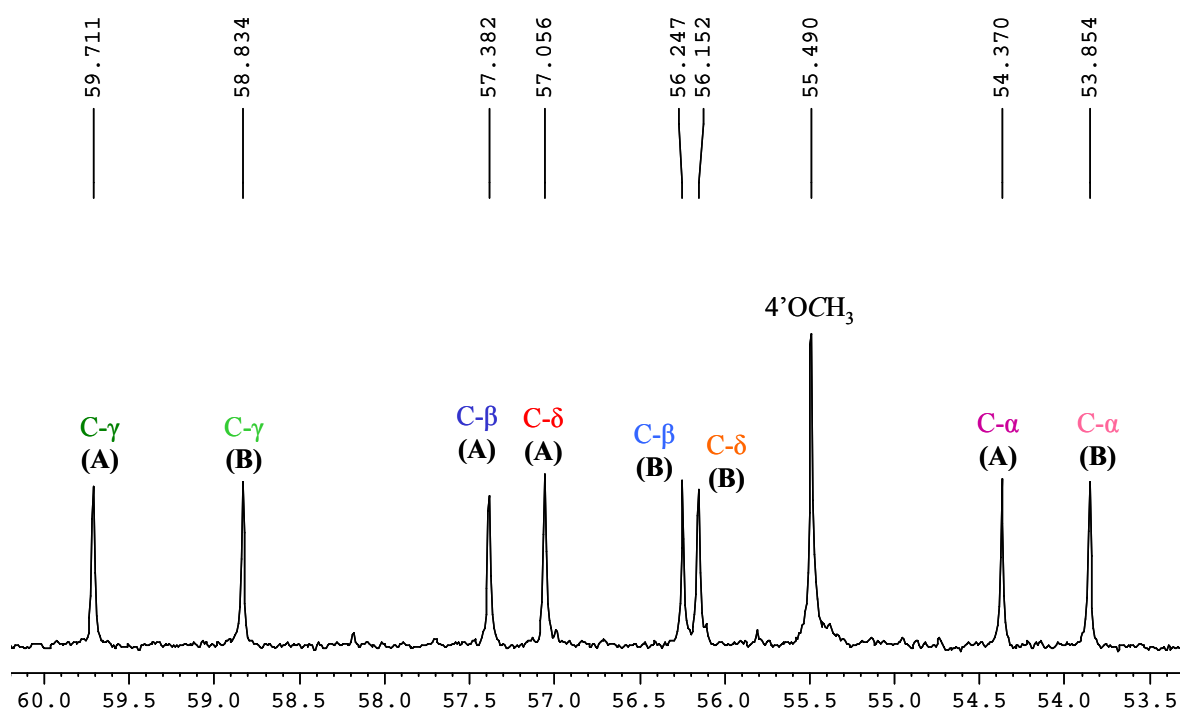
Os restantes sinais que aparecem nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, (**21a,c,d,f-h**), correspondem à ressonância dos prótons aromáticos dos anéis A e B e aparecem a desvios químicos similares aos dos  $\gamma,\delta$ -

monoepóxidos correspondentes (**20a,c,d,f,g**). Também neste caso, devido à multiplicação de sinais, a zona aromática apresenta complexos multipletos, o que não facilita o seu inequívoco assinalamento. Contudo a obtenção de espectros bidimensionais de HSQC e HMBC bem como a comparação com dados de compostos semelhantes, tornou possível o seu assinalamento.

Tendo em conta a complexidade dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos (**21a,c,d,f-h**), seria de esperar que os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  se apresentem igualmente bastante complexos. Apresentar-se-ão, por isso, somente os aspectos mais importantes que permitem a caracterização destes compostos. Esta caracterização efectuou-se por comparação com derivados similares bem como com estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC e HMBC).

A presença em solução de dois diastereómeros de  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos (**21a,c,d,f-h**) faz também duplicar os desvios químicos de todos os carbonos, à semelhança do que acontece com os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, (**21a,c,d,f-h**), apresentam três zonas distintas: a primeira, a menores valores de frequência correspondente à ressonância dos carbonos da cadeia  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxido (Figura 19); a segunda, a valores intermédios de frequência, que corresponde ao aparecimento dos desvios químicos dos carbonos aromáticos dos anéis A e B, e por fim, ao mais elevado valor de frequência, correspondente à ressonância do carbono carbonílico, a  $\delta$  191,2-193,1 e 191,4-193,3 ppm do diastereómero **A** e do diastereómero **B**, respectivamente. De referir que os desvios químicos do carbono carbonílico do diastereómero **A** aparecem sempre a valores de frequência mais baixos do que os dos respectivos diastereómeros **B** (Tabela 33).



**Figura 19** – Ampliação da região alifática do espectro de RMN de  $^{13}C$  do  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxido da 4'-metoxycinamilidenoacetofenona, (**21f**).

**Tabela 31** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\alpha,\beta$ -trans: $\gamma,\delta$ -trans-diepóxidos de cinamilidenoacetofenonas (diastereômeros **A**), **(21a,c,d,f-h)**.

Comp.	(21a)	(21c)	(21d)	(21f)	(21g)	(21h)
<b>H-<math>\alpha</math></b>	4,34 d <i>J</i> 1,9 Hz	4,34 d <i>J</i> 1,9 Hz	4,36 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,29 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,33 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,31 d <i>J</i> 1,9 Hz
<b>H-<math>\beta</math></b>	3,35 dd <i>J</i> 4,6 e 1,9 Hz	3,35 dd <i>J</i> 4,6 e 1,9 Hz	3,38 dd <i>J</i> 4,8 e 2,0 Hz	3,34 dd <i>J</i> 4,5 e 2,0 Hz	3,35 d <i>J</i> 4,6 e 2,0 Hz	3,39 dd <i>J</i> 4,6 e 1,9 Hz
<b>H-<math>\gamma</math></b>	3,18 dd <i>J</i> 4,6 e 1,9 Hz	3,19 dd <i>J</i> 4,6 e 2,0 Hz	3,17 dd <i>J</i> 4,8 e 1,8 Hz	3,18 dd <i>J</i> 4,5 e 2,0 Hz	3,19 dd <i>J</i> 4,6 e 2,0 Hz	3,20 dd <i>J</i> 4,6 e 1,9 Hz
<b>H-<math>\delta</math></b>	3,93 d <i>J</i> 1,9 Hz	3,90 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,06 d <i>J</i> 1,8 Hz	3,91 d <i>J</i> 2,0 Hz	3,93 d <i>J</i> 2,0 Hz	3,94 d <i>J</i> 1,9 Hz

**Tabela 32** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\alpha,\beta$ -trans: $\gamma,\delta$ -trans-diepóxidos de cinamilidenoacetofenonas (diastereômeros **B**), **(21a,c,d,f-h)**.

Comp.	(21a)	(21c)	(21d)	(21f)	(21g)	(21h)
<b>H-<math>\alpha</math></b>	4,36 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,36 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,39 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,30 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,35 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,34 d <i>J</i> 2,0 Hz
<b>H-<math>\beta</math></b>	3,46 dd <i>J</i> 3,0 e 2,0 Hz	3,46 dd <i>J</i> 3,0 e 2,0 Hz	3,54 dd <i>J</i> 2,6 e 2,0 Hz	3,44 dd <i>J</i> 3,2 e 2,0 Hz	3,46 d <i>J</i> 3,1 e 2,0 Hz	3,51 dd <i>J</i> 2,9 e 2,0 Hz
<b>H-<math>\gamma</math></b>	3,28 dd <i>J</i> 3,0 e 2,0 Hz	3,28 dd <i>J</i> 3,0 e 2,0 Hz	3,32 dd <i>J</i> 2,6 e 1,9 Hz	3,26 dd <i>J</i> 3,2 e 2,0 Hz	3,28 dd <i>J</i> 3,1 e 2,0 Hz	3,31 dd <i>J</i> 2,9 e 1,9 Hz
<b>H-<math>\delta</math></b>	3,96 d <i>J</i> 2,0 Hz	3,93 d <i>J</i> 2,0 Hz	4,08 d <i>J</i> 1,9 Hz	3,94 d <i>J</i> 2,0 Hz	3,96 d <i>J</i> 2,0 Hz	3,96 d <i>J</i> 1,9 Hz

**Tabela 33** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos de cinamilidenoacetofenonas (diastereómeros **A** e diastereómeros **B**), (**21a,c,d,f-h**).

	(21a)		(21c)		(21d)		(21f)		(21g)		(21h)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
<b>C-1</b>	135,5	135,8	132,4	132,6	143,2	142,9	135,5	135,7	135,5	135,8	135,1	135,4
<b>C-2,6</b>	125,66	125,70	125,61	125,64	126,4	126,4	125,57	125,60	125,6	125,7	125,57	125,60
<b>C-3,5</b>	128,69	128,69	129,3	129,3	123,9	123,9	128,5	128,5	128,52	128,61	128,6	128,6
<b>C-4</b>	128,80	128,74	138,7	138,6	148,1	148,0	128,57	128,62	128,52	128,54	128,82	128,76
<b>C=O</b>	193,1	193,3	193,1	193,3	192,9	192,7	191,2	191,4	192,6	192,8	192,5	192,4
<b>C-<math>\alpha</math></b>	54,7	54,2	54,7	54,2	54,7	54,1	54,4	53,9	54,6	54,0	55,1	54,6
<b>C-<math>\beta</math></b>	57,7	56,5	57,8	56,5	57,2	55,8	57,4	56,3	57,6	56,4	57,8	56,6
<b>C-<math>\gamma</math></b>	59,8	58,8	59,6	58,6	60,4	59,1	59,7	58,8	59,8	58,8	59,4	58,3
<b>C-<math>\delta</math></b>	57,3	56,3	57,2	56,3	56,1	55,3	57,1	56,2	57,2	56,3	57,2	56,4
<b>C-1'</b>	135,3	135,3	135,2	135,2	135,1	135,2	128,32	128,28	132,8	132,8	139,3	139,3
<b>C-2',6'</b>	128,4	128,5	128,39	128,43	128,44	128,40	130,75	130,79	128,41	128,45	129,56	129,58
<b>C-3',5'</b>	128,99	128,96	128,93	128,91	128,98	128,96	114,1	114,0	129,63	129,62	123,99	123,97
<b>C-4'</b>	134,2	134,2	134,2	134,2	134,4	134,3	164,3	164,3	145,3	145,3	150,7	150,7

Analisando a zona alifática do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e com auxílio do espectro HSQC, verificou-se que os carbonos C- $\alpha$ , C- $\beta$ , C- $\gamma$  e C- $\delta$  do isómero B aparecem mais protegidos do que os respectivos carbonos alifáticos dos isómeros A (Figura 19). Assim, as ressonâncias dos carbonos C- $\alpha$ , C- $\beta$ , C- $\gamma$  e C- $\delta$  aparecem a desvios de  $\delta$  53,9-55,1; 55,8-57,8; 58,3-60,4 e 55,3-57,3 ppm, respectivamente.

O assinalamento das ressonâncias dos carbonos aromáticos dos anéis A e B é bastante complexo e nem sempre foi possível proceder à sua identificação inequívoca, pelo que far-se-á uma breve abordagem aos carbonos aos quais estão ligados os substituintes, visto serem estes os mais afectados pelo tipo de substituinte introduzido bem como os sinais em posição *para*, relativamente ao substituinte.

A presença de substituintes no carbono C-4 dos  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos (**21a,c,d,f-h**), origina um desvio na ressonância deste carbono para maiores valores de frequência, uma vez que todos os substituintes têm ligado a esse carbono um átomo fortemente electronegativo. Os carbonos em posição *para* são também fortemente afectados pelo tipo de substituição. Assim, os grupos dadores de electrões protegem os carbonos C-1, levando-os para menores valores de frequência enquanto que os grupos sacadores de electrões, desprotegem acentuadamente este carbono, levando a ressonância para maiores valores de frequência.

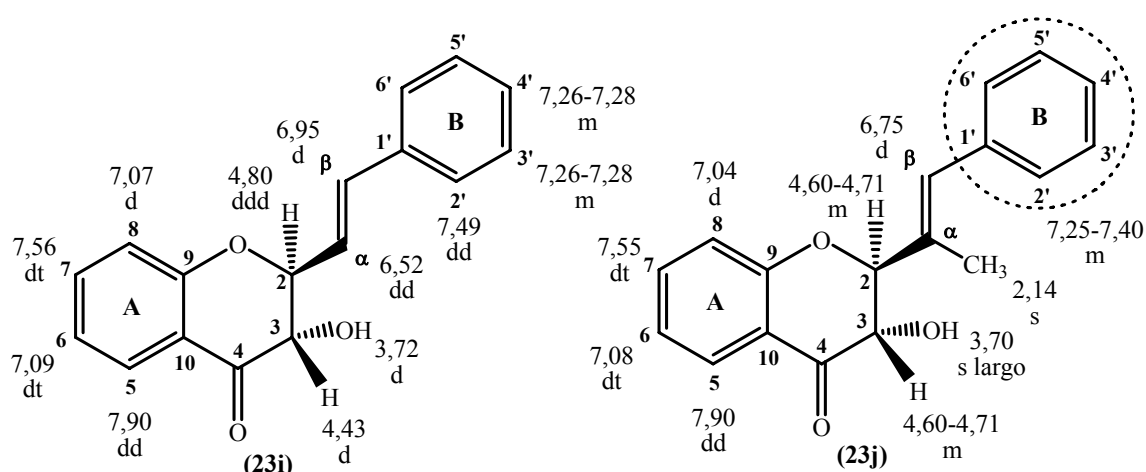
A presença de substituintes no carbono C-4' também introduz alterações significativas ao nível da ressonância dos carbonos C-4' bem como dos carbonos em posição *para*, C-1'. Nos  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxidos das cinamilidenoacetofenonas substituídas em C-4', (**21f-h**), os carbonos dessa posição aparecem a valores mais elevados de frequência:  $\delta$  145,3 ppm para o substituinte 4'-metilo (**21g**);  $\delta$  150,7 ppm para o substituinte 4'-nitro (**21h**) e  $\delta$  164,3 ppm para o substituinte 4'-metoxilo (**21f**), quando comparado com o  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxido da cinamilidenoacetofenona não substituída, (**21a**), que surge a  $\delta$  134,2 ppm. À semelhança do que acontece para o carbono C-1, o carbono C-1' sofre também influência do substituinte em posição *para*, sendo que grupos dadores de electrões protegem os carbonos das posições *para* e grupos sacadores de electrões, desprotegem os carbonos em posição *para*.



#### 4.1.7 Caracterização de (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas

Analisando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-cromononas [(**23i,j**), Anexo II, pág. 207] pode verificar-se a existência de duas zonas distintas, a zona alifática e a zona aromática. A zona alifática contém três protões: a baixos valores de frequência o sinal correspondente ao protão do grupo 3-hidroxilo, a valores intermédios de frequência, a ressonância correspondente ao sinal do protão H-3 e por fim, a valores mais elevados de frequência, o sinal correspondente ao protão H-2. A constante de acoplamento entre os protões H-2 e H-3, apresenta no caso da 2-estiril-3-hidroxi-4-cromonona (**23i**) um valor de  $J = 12$  Hz, o que nos indica uma configuração *trans*-diaxial entre estes protões adjacentes. Note-se que este mesmo tipo de configuração foi observado no caso das 3-hidroxiflavanonas estudadas anteriormente (**17a-d**). No caso da (*E*)-2-estiril-3-hidroxi- $\alpha$ -metil-4-cromanona (**23j**), os sinais correspondentes à ressonância dos protões H-2 e H-3 apresentam-se na forma de multipletos, pelo que não é possível assinalar inequivocamente a sua configuração mas admite-se que, por comparação, seja igualmente *trans*-diaxial.

No caso da (*E*)-2-estiril-3-hidroxi- $\alpha$ -metil-4-cromanona (**23j**), aparece também na zona alifática, o sinal em forma de singuleto, a  $\delta = 2,14$  ppm, correspondente à ressonância dos protões do grupo  $\alpha$ -metilo (Figura 20).



**Figura 20** - Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-cromononas (**23i,j**).

Começando a análise da zona de desvios químicos superiores a 6 ppm, verificou-se a presença dos protões do sistema vinílico. No caso da (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-

cromanona (**23i**), a ressonância dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  surgem a desvios  $\delta$  6,52 e 6,95 ppm, respectivamente, muito característico neste tipo de compostos. A constante de acoplamento ( $J = 16$  Hz) confirma a configuração *trans* do sistema vinílico e a estrutura deste tipo de compostos está indicado na figura 26. Quando se introduz o grupo metilo na posição  $\alpha$ , o sinal correspondente à ressonância do próton H- $\beta$ , surge também como um duplete mas com uma constante de acoplamento pequena ( $J = 1,1$  Hz), devido ao acoplamento alílico com o grupo  $\alpha$ -metilo.

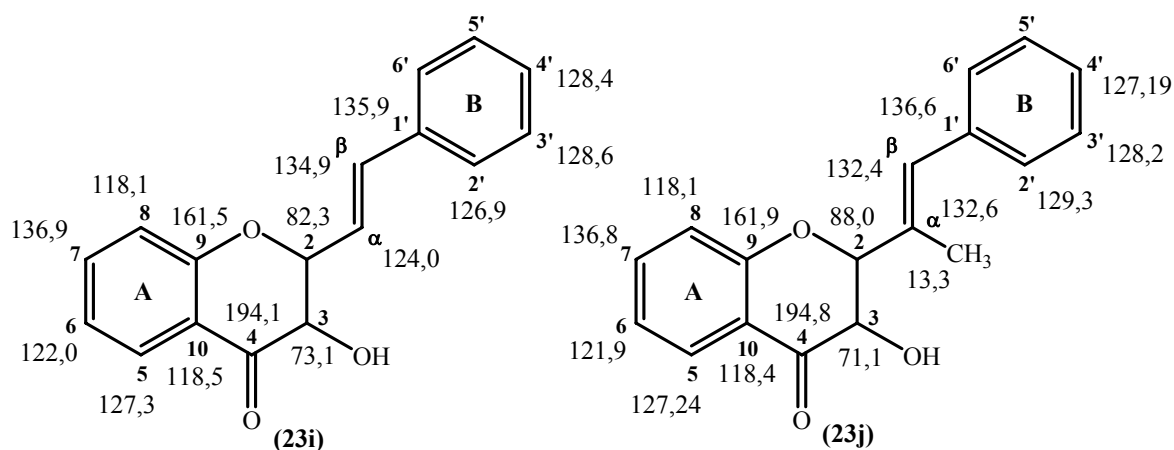
Outros assinalamentos que convém referir são os que caracterizam os prótons do anel aromático A e que a introdução do grupo metilo em C- $\alpha$  não produz qualquer efeito nos desvios químicos destes sinais. Assim sendo temos:

- sinais em forma de duplete, a  $\delta$  7,04-7,07 ppm, correspondente à ressonância do próton H-8.
- sinais em forma de duplo tripleto, a  $\delta$  7,08-7,09 ppm, correspondente à ressonância do próton H-6.
- sinais em forma de duplo tripleto, a  $\delta$  7,55-7,56 ppm, correspondente à ressonância do próton H-7.
- sinais em forma de duplo duplete, a  $\delta$  7,90 ppm, correspondente à ressonância do próton H-5.

Finalmente convém referir os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel B das (*E*)-2-estiril-3-hidroxi-4-cromononas (**23i,j**), que surgem na maior parte dos casos como multipletos mas que no caso da (*E*)-2,3-*trans*-3-hidroxi-2-estirilcromonona (**23i**), é possível assinalar inequivocamente, o duplo duplete a  $\delta$  7,49 ppm, correspondente à ressonância dos prótons H-2',6'.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-cromononas (**23i,j**) apresentam na zona de altos valores de frequência, os sinais correspondentes às ressonâncias do carbono carbonílico, ou seja, C-4, que surgem a  $\delta$  194,1-194,8 ppm e o sinal correspondente à ressonância do carbono C-9, que surgem a menores valores de frequência, a  $\delta$  161,5-161,9 ppm (Figura 21).

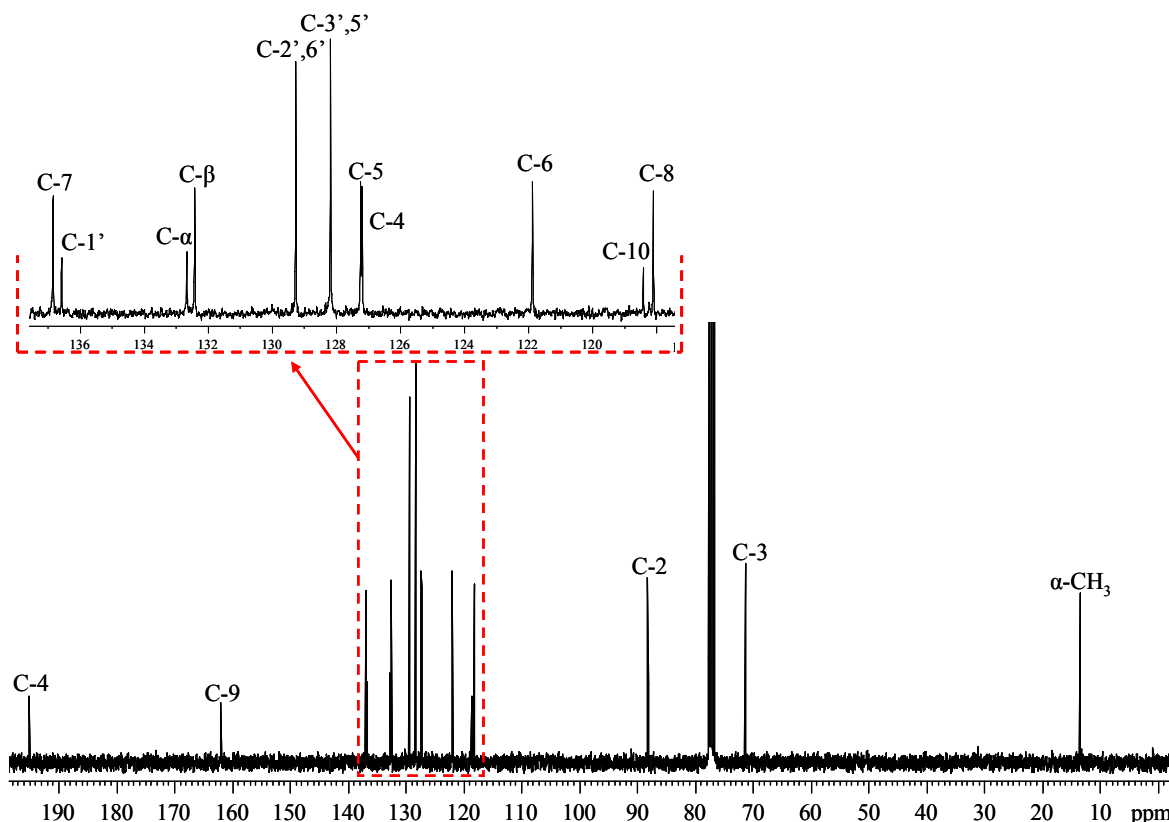
Recorrendo à análise do espectro HSQC foi possível assinalar os carbonos da zona alifática, os carbonos C-2 e C-3, a  $\delta$  82,3-88,0 e 71,1-73,1 ppm e o do grupo  $\alpha$ -metilo, a  $\delta$  13,3 ppm, no caso da (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi- $\alpha$ -metil-4-cromanona (**23j**). O espectro de HSQC permitiu ainda a identificação dos carbonos protonados do anel A das (*E*)-3-hidroxi-2-estirilcromanonas. Assim, efectuou-se o assinalamento dos sinais correspondentes à ressonância de C-8 a  $\delta$  118,1 ppm, C-6 a  $\delta$  121,9-122,0 ppm, C-5 a  $\delta$  127,24-127,3 ppm e C-7 a  $\delta$  136,8-136,9 ppm. Também foi possível detectar que os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos vinílicos, C- $\alpha$  e C- $\beta$ , surgem a  $\delta$  124,0-132,6 e 132,4-134,9 ppm, respectivamente. Destaca-se que a presença do substituinte  $\alpha$ -metilo provoca desvios consideráveis na ressonância destes carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , sendo o sinal correspondente à ressonância do carbono que está ligado ao grupo substituinte o que apresenta maior perturbação, que se caracteriza por um desvio acentuado para zonas de maior desprotecção ( $\Delta\delta \sim +9$  ppm). A indução provocada pelo grupo dador na posição *alfa*, faz-se sentir protegendo este carbono, apresentando-se este a menores valores de frequência ( $\Delta\delta -2,5$  ppm), quando comparada com a (*E*)-3-hidroxi-2-estiril-4-cromanona não substituída (**23i**).



**Figura 21** - Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas (**23i,j**).

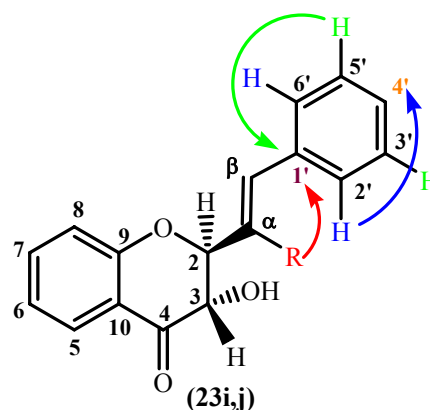
Para finalizar, resta o assinalamento dos carbonos referentes ao anel aromático B. Tal com nas cinamilidenoacetofenonas que lhe deram origem, a presença do grupo substituinte em C- $\alpha$ , altera a ordem de aparecimento dos desvios químicos dos carbonos C-2',6' e C-3',5', que surgem sempre como dois sinais de grande intensidade. Assim, na (*E*)-2,3-*trans*-

3-hidroxi-2-estiril-4-cromanona (**23i**), os sinais correspondentes aos carbonos C-2',6' e C-3',5' aparecem a  $\delta$  126,9 e 128,6 ppm enquanto na (*E*)-2,3-*trans*-3-hidroxi- $\alpha$ -metil-2-estiril-4-cromanona (**23j**), aparece a menores valores de frequência o sinal correspondente à ressonância dos carbonos C-3',5', a  $\delta$  128,2 ppm, e a maiores valores de frequência o sinal correspondente à ressonância dos carbonos C-2',6', a  $\delta$  129,3 ppm (Figura 22).



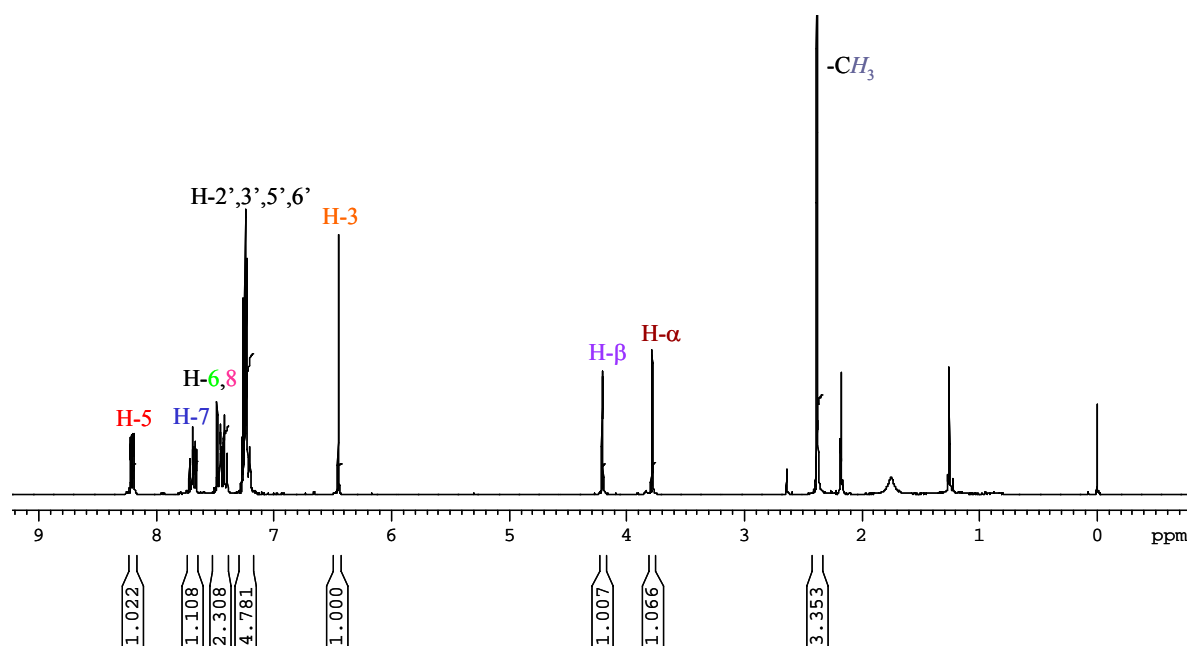
**Figura 22** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi- $\alpha$ -metil-4-cromanona (**23j**).

Também foi possível efectuar o assinalamento dos carbonos C-1' e C-4', recorrendo à análise do espectro HMBC; estes surgem a  $\delta$  135,9-136,6 e 127,19-128,4 ppm, respectivamente.



#### 4.1.8 Caracterização de $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de (*E*)-2-estirilcromonas

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, [(**27a,b,d,e**), Anexo I, pág. 205], é possível identificar ressonâncias dos prótons H- $\beta$ , a  $\delta$  4,21-4,38 ppm e H- $\alpha$  a  $\delta$  3,76-3,80 ppm (Tabela 34). Estes assinalamentos foram efetuados com base nas conectividades apresentados nos espectros HMBC entre o próton H-3 e um dos carbonos da zona alifática e entre os prótons aromáticos H-2',6' com o outro carbono da zona alifática identificam inequivocamente as ressonâncias dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , respectivamente. Com o auxílio dos espectros HSQC, foi possível assinalar as ressonâncias dos prótons alifáticos H- $\alpha$  e H- $\beta$ . Como já foi referido para os epóxidos das calconas, (**15a-e**), a constante de acoplamento ( $J \sim 2$  Hz) dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel epóxido, é indicativa de uma configuração *trans* dos prótons do anel de epóxido das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**).



**Figura 23** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 4'-metil-2-estirilcromona, (**27d**).

É também possível identificar o singuleto a  $\delta$  6,45-6,49 ppm, correspondente à ressonância do próton H-3 e no caso do  $\alpha,\beta$ -epóxido da 4'-metil-2-estirilcromona, (**27d**), o singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo 4'-metilo, a  $\delta$  2,38 ppm (Figura 23).

Analisando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**), podemos assinalar as ressonâncias correspondentes aos prótons do anel A, que aparecem a  $\delta$  7,40-7,45, 7,47-7,48 e 7,69-7,72 ppm, referentes aos prótons H-6, H-8 e H-7, respectivamente. Mais uma vez, a ressonância do próton H-5, que aparece na forma de duplo duplete, aparece a valores mais elevados de frequência, a  $\delta$  8,20-8,22 ppm, devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo.

O assinalamento dos prótons do anel B é facilitado quando a posição 4' se encontra substituída. Nestes casos, a região aromática é bem definida com dois dupletos, de grande intensidade, que acoplam um com o outro ( $J \sim 8$ -9 Hz), correspondente à ressonância dos prótons H-2',6' e H-3',5'.

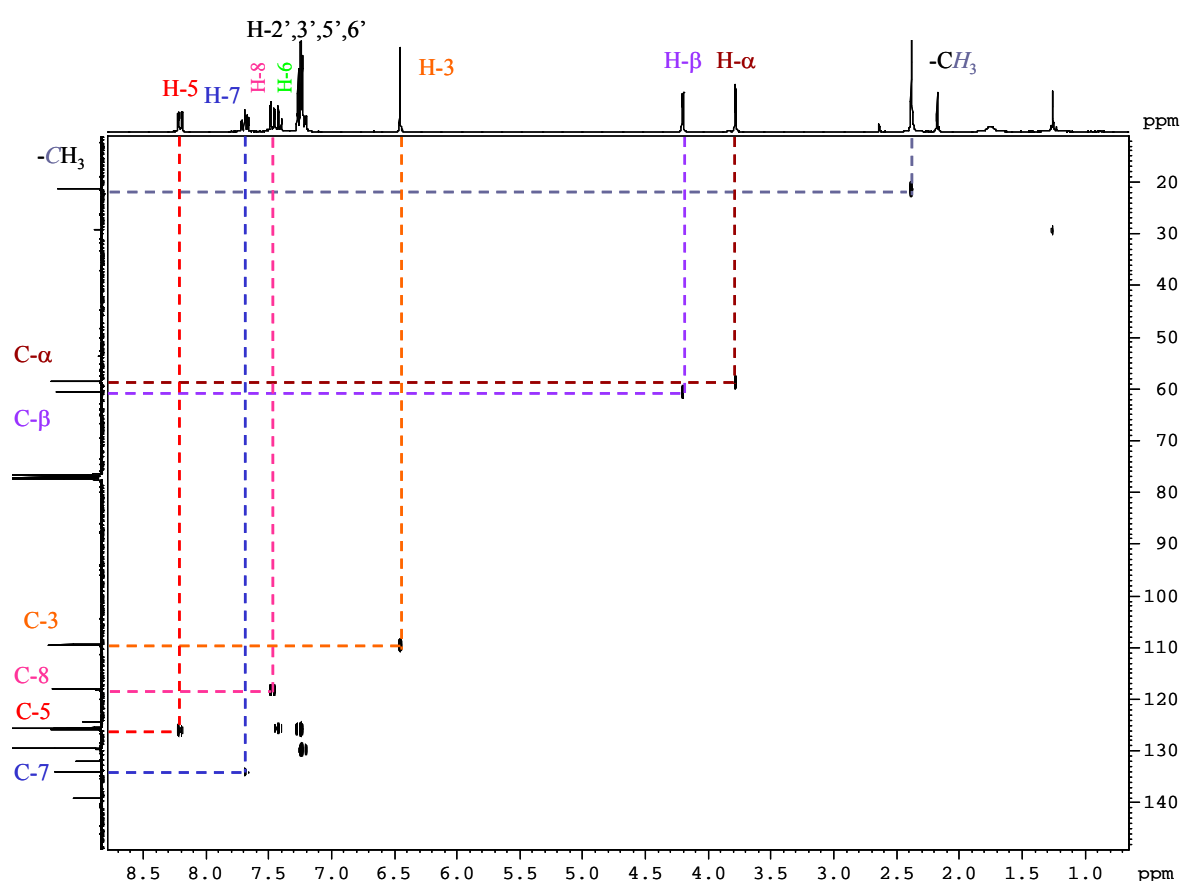
**Tabela 34** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**).

Comp.	(27a)	(27b)	(27d)	(27e)
H-3	6,46 s	6,46 s	6,45 s	6,49 s
H-5	8,21 dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	8,21 dd $J$ 7,6 e 1,6 Hz	8,20 dd $J$ 7,8 e 1,6 Hz	8,22 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz
H-6	7,35-7,46 m	7,43 dd $J$ 7,6 e 7,5 Hz	7,42 ddd $J$ 7,8; 7,7 e 0,8 Hz	7,45 dt $J$ 7,7 e 1,0 Hz
H-7	7,69 dt $J$ 8,2 e 1,7 Hz	7,70 ddd $J$ 7,9; 7,5 e 1,6 Hz	7,69 ddd $J$ 8,0; 7,7 e 1,6 Hz	7,72 ddd $J$ 8,2; 7,7 e 1,6 Hz
H-8	7,47 d $J$ 8,2 Hz	7,47 dd $J$ 7,9 e 0,9 Hz	7,47 dd $J$ 8,0 e 0,8 Hz	7,48 d $J$ 8,2 Hz
H- $\alpha$	3,80 d $J$ 1,7 Hz	3,76 d $J$ 1,7 Hz	3,78 d $J$ 1,7 Hz	3,80 d $J$ 1,7 Hz
H- $\beta$	4,24 d $J$ 1,7 Hz	4,23 d $J$ 1,7 Hz	4,21 d $J$ 1,7 Hz	4,38 d $J$ 1,7 Hz
H-2',6'	7,35-7,46 m	7,31 d $J$ 8,5 Hz	7,26 d $J$ 8,4 Hz	7,57 d $J$ 8,8 Hz
H-3',5'	7,35-7,46 m	7,40 d $J$ 8,5 Hz	7,22 d $J$ 8,4 Hz	8,29 d $J$ 8,8 Hz
H-4'	7,35-7,46 m	---	---	---

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de  $\alpha,\beta$ -epóxidos de 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**), caracterizam-se:

- pelos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , a baixos valores de frequência,  $\delta$  58,6-59,0 e 59,1-60,5 ppm, respectivamente;
- seguidamente em valores de frequência, surge o sinal correspondente à ressonância do carbono C-3, a  $\delta$  109,4-110,1 ppm;
- a ressonância do carbono carbonílico C-4, surge a valores muito elevados de frequência,  $\delta$  177,5-177,7 ppm.

Pela análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , com auxílio dos espectros HSQC, foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-5, C-6, C-7 e C-8, respectivamente, a  $\delta$  125,8-126,0, 125,5-125,7, 133,9-134,2 e 118,0 ppm (Figura 24).



**Figura 24** – Espectro de HSQC do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 4'-metil-2-estirilcromona, (**27d**).

A atribuição dos carbonos protonados C-2',6' e C-3',5' foi feita recorrendo aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HSQC e normalmente aparecem na forma de dois sinais de grande intensidade na zona aromática a  $\delta$  125,5-127,0 e 124,1-129,5 ppm, respectivamente (Tabela 35).

O assinalamento da ressonância do carbono C-4' é naturalmente o mais interessante visto ser nesta posição que se encontra a substituição. Assim, a presença de um substituinte na posição 4' leva a ressonância desse carbono para valores de frequência mais elevados quando comparada com a ressonância do  $\alpha,\beta$ -epóxido da 2-estirilcromona não substituída, (**27a**), [por exemplo:  $\delta$  129,1 ppm (**27a**),  $\delta$  135,0 ppm (**27b**),  $\delta$  139,1 ppm (**27d**) e  $\delta$  148,4 ppm (**27e**)].

**Tabela 35** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**).

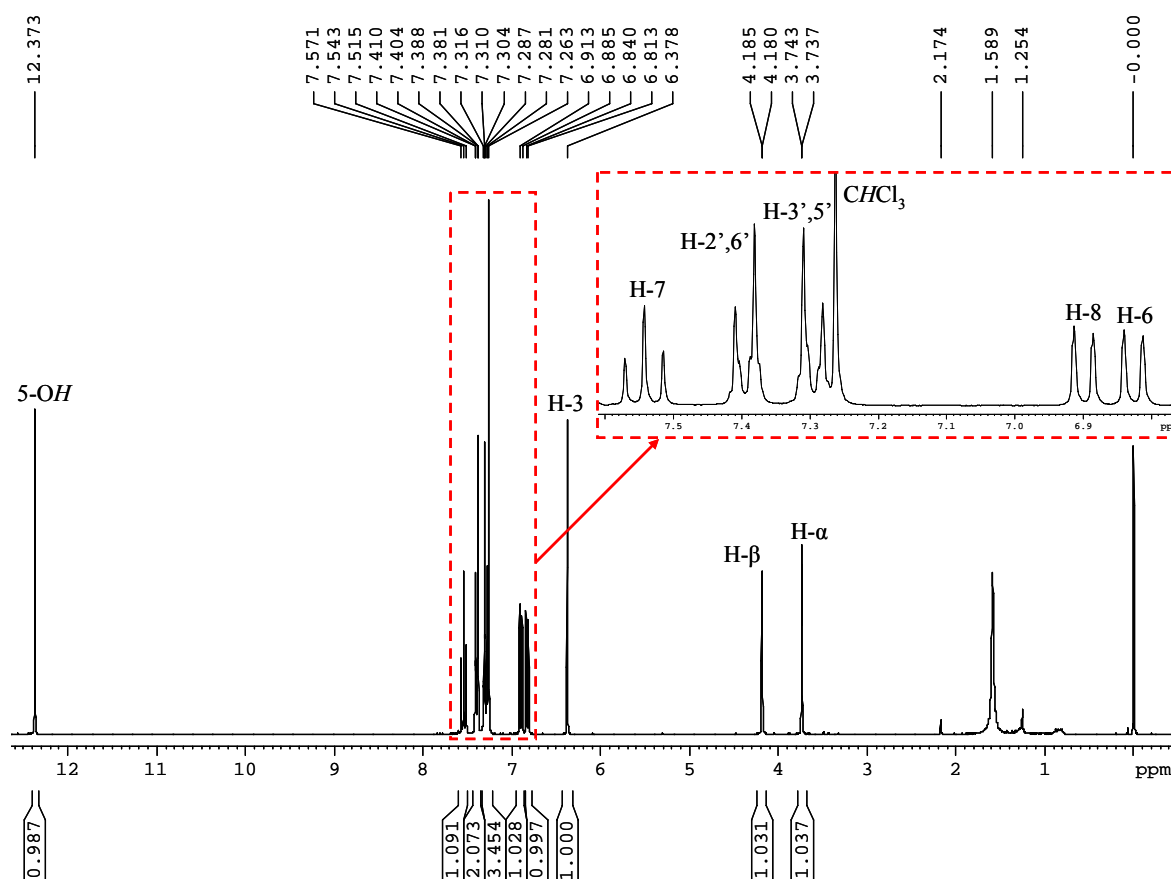
Comp.	(27a)	(27b)	(27d)	(27e)
C-2	162,8	162,4	163,0	161,6
C-3	109,4	109,6	109,4	110,1
C-4	177,6	177,6	177,7	177,5
C-5	125,8	125,9	125,8	126,0
C-6	125,5	125,5	125,5	125,7
C-7	133,9	134,0	133,9	134,2
C-8	118,0	118,0	118,0	118,0
C-9	156,1	156,1	156,2	156,1
C-10	124,2	124,2	124,2	124,2
C- $\alpha$	58,6	58,6	58,6	59,0
C- $\beta$	60,4	59,7	60,5	59,1
C-1'	135,0	133,5	131,9	142,2
C-2',6'	125,7	127,0	125,6	126,6
C-3',5'	128,8	129,0	129,5	124,1
C-4'	129,1	135,0	139,1	148,4



Finalmente a atribuição dos restantes sinais correspondentes aos carbonos quaternários só foi possível utilizando as técnicas bidimensionais HSQC e HMBC para completa elucidação da estrutura do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**).

#### 4.1.9 Caracterização de $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, [(**27f,g,i,j**), Anexo I, pág. 205], são muito semelhantes aos espectros de RMN dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**), far-se-á então uma análise comparativa e referindo os aspectos mais distintos entre estes dois tipos de espectros.



**Figura 25** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 4'-cloro-5-hidroxi-2-estirilcromona, (**27g**).

A principal característica de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f,g,i,j**), é o sinal em forma de singuleto, correspondente à ressonância do próton do grupo 5-hidroxilo, a valores mais altos de frequência, a  $\delta$  12,33-12,41 ppm (Figura 25). Estes valores elevados de frequência são devido à ligação de hidrogénio intramolecular do grupo 5-OH com o grupo carbonilo.

Analisando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f,g,i,j**), é possível identificar também as ressonâncias correspondentes (Figura 25):

- ao sinal em forma de duplete correspondente ao próton H- $\alpha$ , a  $\delta$  3,74-3,78 ppm;
- ao sinal em forma de duplete correspondente ao próton H- $\beta$ , a  $\delta$  4,16-4,34 ppm;
- ao sinal em forma de singuleto correspondente ao próton H-3, a  $\delta$  6,37-6,41 pm.

À semelhança do que foi anteriormente descrito para os  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**), a constante de acoplamento ( $J \sim 2$  Hz) dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f,g,i,j**), é indicativa da configuração *trans* dos prótons do anel de epóxido.

Os restantes prótons do anel A são também afectados pela presença do grupo 5-OH, apresentando-se a valores de frequência mais baixos, quando comparado com os  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**). Assim, as ressonâncias dos prótons H-6, H-7 e H-8 aparecem a  $\delta$  6,82-6,85, 7,54-7,56 e 6,90-6,91 ppm, respectivamente (Tabela 36).

Finalmente, as ressonâncias dos prótons do anel B H-2',6' e H-3',5' não apresentam variações significativas com a introdução do grupo 5-hidroxilo. Também nos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f,g,i,j**), surgem na forma de dois dupletos de grande intensidade, quando substituídas na posição 4'.

**Tabela 36** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (27f,g,i,j).

Comp.	(27f)	(27g)	(27i)	(27j)
H-3	6,39 s	6,38 s	6,37 s	6,41 s
5-OH	12,41 s	12,37 s	12,41 s	12,33 s
H-6	6,83 d $J$ 8,3 Hz	6,83 d $J$ 8,4 Hz	6,82 dd $J$ 8,3 e 0,8 Hz	6,82 dd $J$ 8,2 e 0,7 Hz
H-7	7,54 dd $J$ 8,4 e 8,3 Hz	7,54 t $J$ 8,4 Hz	7,54 dd $J$ 8,4 e 8,3 Hz	7,56 dd $J$ 8,4 e 8,2 Hz
H-8	6,91 d $J$ 8,4 Hz	6,90 d $J$ 8,4 Hz	6,90 dd $J$ 8,4 e 0,8 Hz	6,91 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz
H- $\alpha$	3,78 d $J$ 1,6 Hz	3,74 d $J$ 1,6 Hz	3,77 d $J$ 1,7 Hz	3,78 d $J$ 1,6 Hz
H- $\beta$	4,20 d $J$ 1,6 Hz	4,18 d $J$ 1,6 Hz	4,16 d $J$ 1,7 Hz	4,34 d $J$ 1,6 Hz
H-2',6'	7,34-7,37 m	7,40 d $J$ 8,5 Hz	7,25 d $J$ 8,3 Hz	7,56 d $J$ 8,8 Hz
H-3',5'	7,40-7,43 m	7,30 d $J$ 8,5 Hz	7,22 d $J$ 8,3 Hz	8,30 d $J$ 8,8 Hz
H-4'	7,40-7,43 m	---	---	---

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (27f,g,i,j), caracterizam-se pelos sinais a baixos valores de frequência, correspondentes à ressonância dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , a  $\delta$  58,3-58,6 e 59,3-60,9 ppm, respectivamente; e à ressonância do carbono carbonílico, que normalmente aparece a elevados valores de frequência e que a presença do grupo hidroxilo acentua o efeito desprotector, levando os desvios para maiores valores de frequência, a  $\delta$  182,9-183,1 ppm, quando comparado com os  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, (27a,b,d,e) (Tabela 37).

Com o auxílio dos HSQC foi também possível identificar os sinais correspondentes aos carbonos do anel A. A ressonância do carbono C-5 é naturalmente, a mais afectada pela presença do grupo hidroxilo nessa posição, apresentando-se a maiores valores de frequência, a  $\delta$  160,9 ppm. A introdução do grupo hidroxilo em C-5 também produz alterações significativas ao nível das ressonâncias de C-6, C-7 e C-8. O grupo hidroxilo, forte dador de electrões, protege fortemente os carbonos nas posições *orto*, *para*

relativamente a ele. Assim, os carbonos C-6 e C-8, apresentam desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -13,7$  e  $-11,0$  ppm, respectivamente), quando comparadas com os  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**). A ressonância do carbono quaternário C-10, apresenta o mesmo tipo de protecção por se encontrar em posição *orto* relativamente ao carbono C-5. A frequência do carbono C-10 apresenta desvios para menores valores de frequência a  $\Delta\delta - 13$  ppm, quando comparada com os  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**).

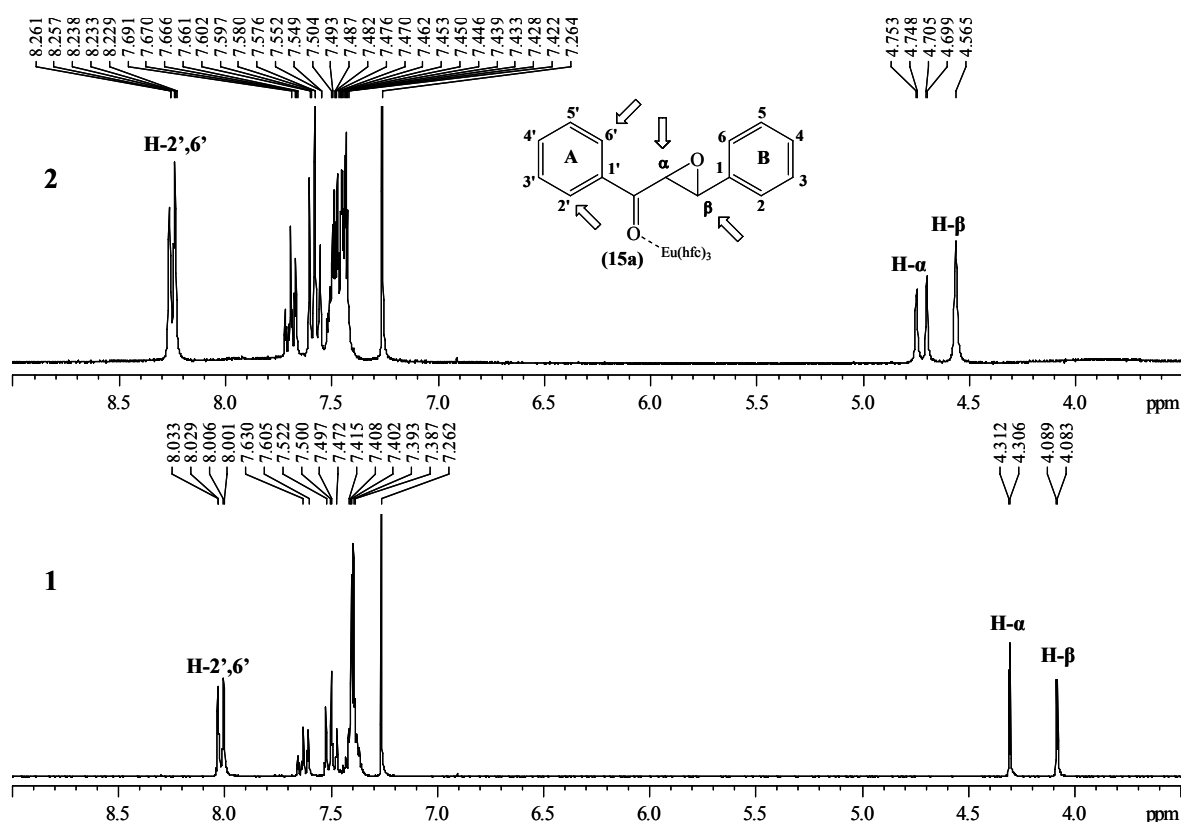
**Tabela 37** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f,g,i,j**).

Comp.	(27f)	(27g)	(27i)	(27j)
C-2	164,4	163,9	164,5	163,0
C-3	107,8	107,9	107,6	108,4
C-4	183,1	183,0	183,1	182,9
C-5	160,9	160,9	160,9	160,9
C-6	111,8	111,9	111,8	112,1
C-7	135,6	135,7	135,6	135,2
C-8	107,0	107,0	107,0	107,0
C-9	156,4	156,3	156,4	156,3
C-10	111,2	111,1	111,2	111,2
C- $\alpha$	58,4	58,3	58,3	58,6
C- $\beta$	60,8	60,1	60,9	59,3
C-1'	134,8	133,3	131,7	141,9
C-2',6'	125,7	127,0	125,7	126,6
C-3',5'	128,9	129,1	129,5	124,1
C-4'	129,3	135,2	139,3	149,1

O assinalamento dos carbonos do anel B dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f,g,i,j**), foi possível recorrendo ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC e quando comparamos com os  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**), verifica-se que a presença do grupo 5-hidroxilo não provocou quaisquer alterações nos desvios químicos desses carbonos, apresentando valores de frequência muito idênticos.

## 4.2 Estudos de indução de quiralidade nos epóxidos obtidos

Os estudos de epoxidação apresentados ao longo deste trabalho foram efectuados recorrendo à utilização de um catalisador quiral, o cloreto de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexanodiaminomanganês(III) (**11b**), denominado por nós como complexo de salen Mn(III). Dado que duas estruturas enantioméricas não são diferenciáveis num espectro de RMN, para verificar a indução de quiralidade deste catalisador nos epóxidos obtidos, utilizou-se um reagente indutor de desvios, o (+)-tris[3-(trifluorometil)hidroximetileno]canforato de európio [Eu(tfc)<sub>3</sub>]. O indutor de desvios tem a capacidade de complexar com uma mistura de enantiómeros, levando à formação de produtos diastereoméricos em que estes, ao contrário dos enantiómeros, são diferenciáveis por RMN. O Eu<sup>3+</sup> coordenando com o grupo carbonilo provoca alterações nos desvios químicos dos prótons próximos espacialmente e o espectro de RMN da mistura racémica aparece desdobrado, permitindo desta forma, verificar a presença em solução, dos dois enantiómeros.



**Figura 26** – Ampliações de espectros de RMN de <sup>1</sup>H do *trans*-epóxido da calcona, (**15a**) em clorofórmio deuterado: 1 - sem Eu(tfc)<sub>3</sub>; 2 - após a adição de Eu(tfc)<sub>3</sub>.

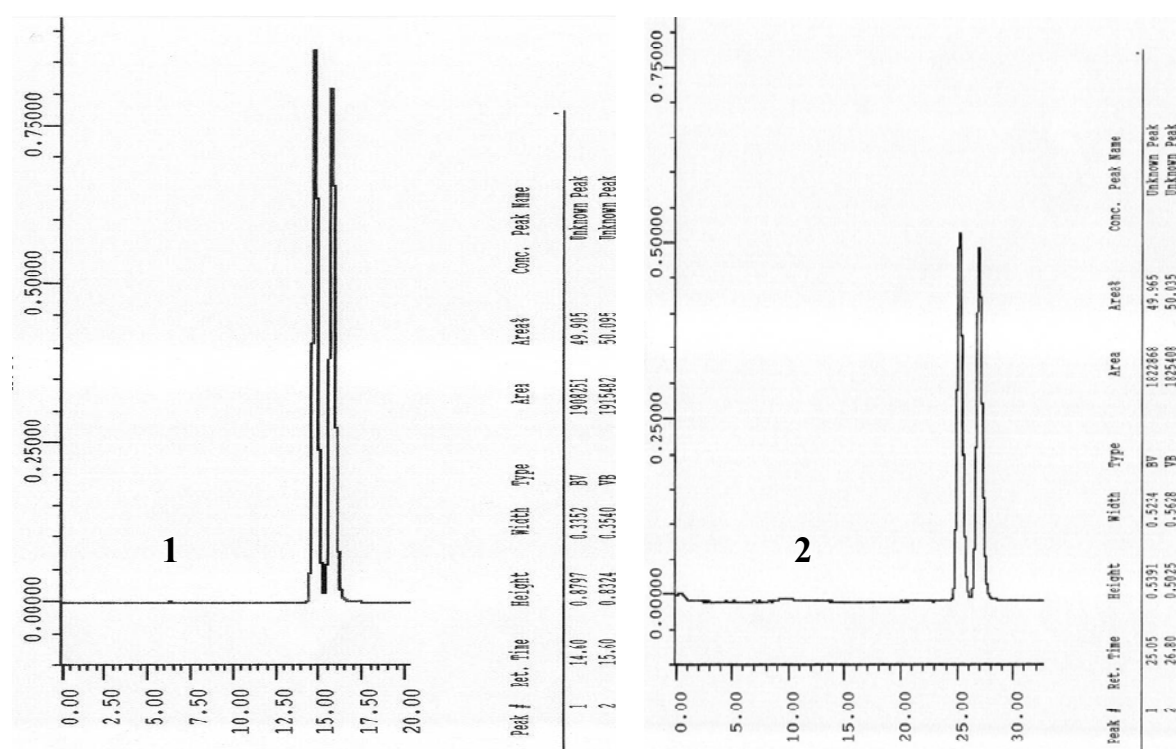
Iniciou-se o estudo de indução de quiralidade por efectuar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-epóxido da calcona, (**15a**), em clorofórmio deuterado (Figura 26 - 1); seguidamente adicionou-se ao tubo de RMN uma pequena quantidade do agente indutor de desvios e fez-se novo espectro de RMN (Figura 26 - 2), de forma a observar a diferença de desvios químicos nos espectros obtidos. Comparando então os espectros obtidos e apresentados na figura 26, verificou-se que em geral, os desvios químicos dos prótons são alterados para maiores valores de frequência, no espectro em presença do  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ , sendo os desvios químicos de H- $\alpha$ , H- $\beta$  e H-2',6' os mais afectados, devido à sua proximidade espacial do átomo de európio com o grupo carbonilo. No entanto, o desdobramento do espectro só é visível ao nível de um dos prótons alifáticos, H- $\alpha$  ou H- $\beta$ . Seria de esperar que o efeito do indutor se fizesse sentir com maior intensidade ao nível do próton H- $\alpha$ , visto este ser aquele se encontra mais perto do grupo carbonilo porém, através deste estudo não é possível identificar-se inequivocamente o assinalamento destes prótons alifáticos. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-epóxido da calcona, (**15a**), sem  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ , o próton H- $\alpha$  encontra-se mais desprotegido que o próton H- $\beta$ . Se o efeito do indutor se fizer sentir em maior intensidade ao nível do próton H- $\alpha$ , este sinal aparecerá desdobrado e com um desvio químico superior ao do próton H- $\beta$ , tal como acontece no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-epóxido da calcona, (**15a**), sem  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ . Por outro lado, se o efeito do indutor se fizer sentir com maior intensidade em H- $\beta$ , este efeito pode levar a um acentuado desvio químico para maiores valores de frequência de forma que o próton H- $\beta$  apresentar um desvio químico superior ao do próton H- $\alpha$ .

Em suma, a presença do indutor de desvios químicos provocou desvios para maiores valores de frequência, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do epóxido (**15a**), e um desdobramento de um dos sinais da zona alifática, correspondente aos prótons H- $\alpha$  ou H- $\beta$ . Desta forma é possível afirmar que temos em solução de clorofórmio uma mistura dos dois enantiómeros do *trans*-epóxido da calcona (**15a**).

No seguimento deste estudo e para confirmar a presença dos dois enantiómeros tentou-se fazer a sua separação por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) utilizando uma coluna quiral do tipo CHIRALCEL OD (10  $\mu\text{m}$ ). Após alguns ajustes nas condições de

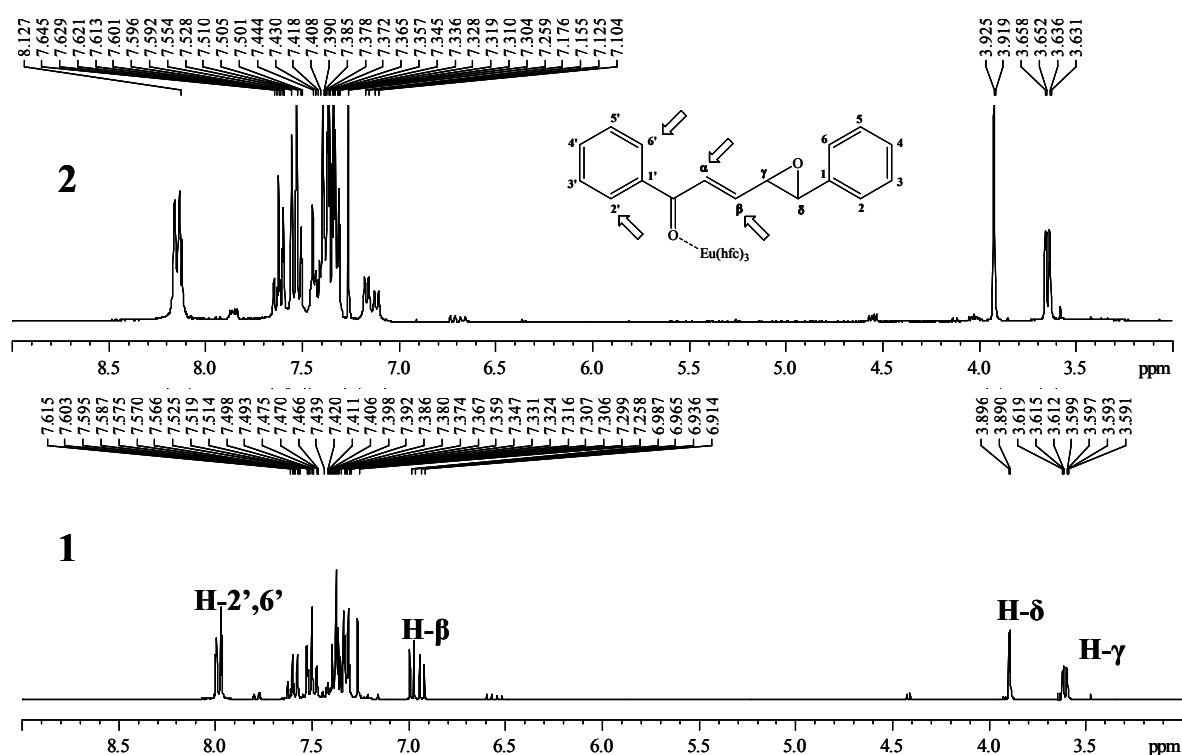
eluição, conseguiu-se a separação dos dois enantiómeros com uma mistura de eluentes 95 % hexano : 5 % isopropanol, com um caudal de 0,7 mL / minuto.

O primeiro pico apresentou um tempo de retenção de 25 minutos e o segundo pico com um tempo de retenção muito próximo, de 27 minutos. Da análise do cromatograma verifica-se que o nosso catalisador quiral não conseguiu induzir quiralidade nas reacções de epoxidação de calconas (**14a-e**), apresentando-se os produtos como um racemato na proporção de 1:1 (Figura 27).



**Figura 27** – Cromatogramas do *trans*-epóxido da calcona, (**15a**): 1 - Eluente 90 % hexano : 10 % isopropanol; caudal – 0,7 mL / minuto. 2 - Eluente 95 % hexano : 5 % isopropanol; caudal – 0,5 mL / minuto.

Prosseguiu-se os estudos de possível indução de quiralidade, fazendo os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  sem e após a adição de  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$  do  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da cinamilidenoacetofenona, (**20a**). Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos estão apresentados na figura 28.

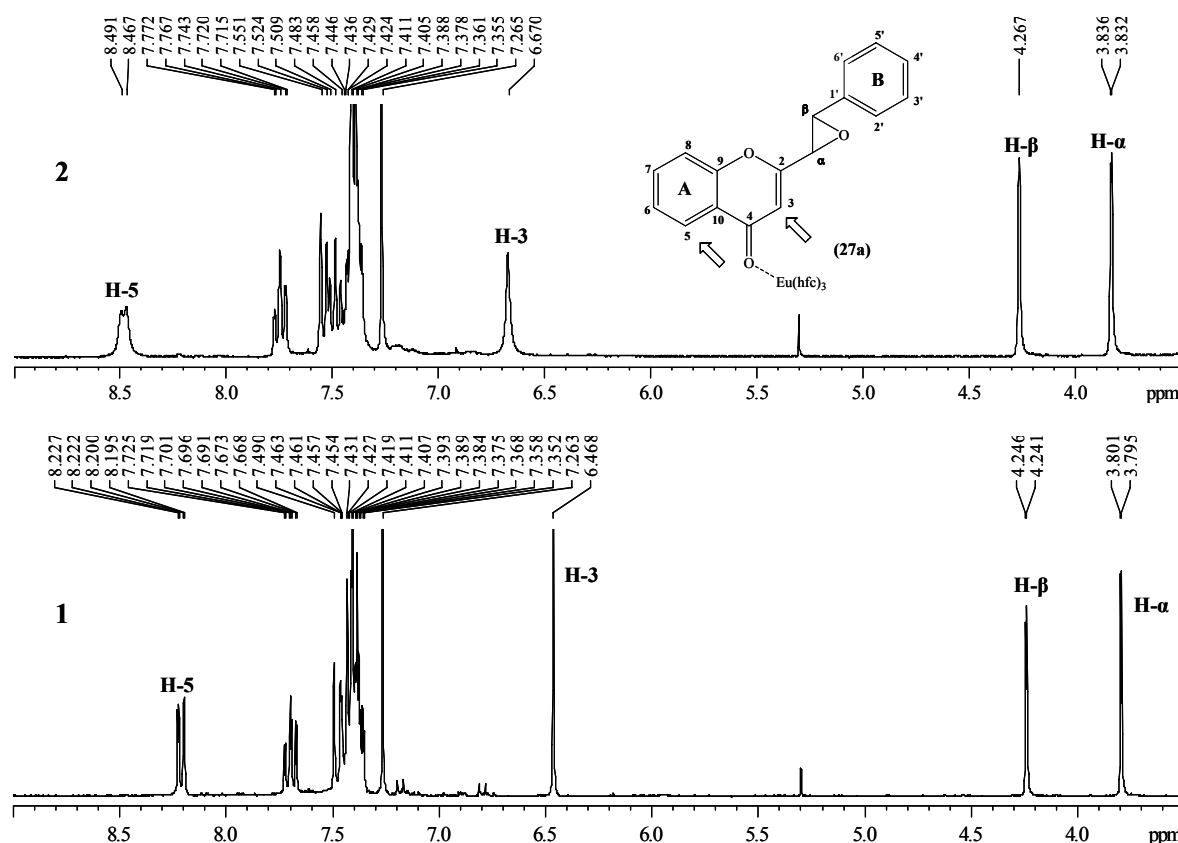


**Figura 28** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da cinamilidenoacetofenona, (**20a**), em clorofórmio deuterado: 1 - sem  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ; 2 – após a adição de  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ .

Analisando os espectros da figura 28 pode verificar-se que à semelhança do que acontece com o *trans*-epóxido da calcona, (**15a**), a presença do  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$  provoca desvios para maiores valores de frequência, nos desvios químicos dos prótons do  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da cinamilidenoacetofenona, (**20a**). Por similaridade com os assinalamentos do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da cinamilidenoacetofenona, (**20a**), sem a presença do reagente de európio, pode dizer-se que estes desvios são mais acentuados ao nível dos prótons H- $\beta$  e H-2',6', o que seria de esperar pela proximidade destes prótons do grupo carbonilo. Neste tipo de compostos, a presença do reagente de európio não devia provocar alterações ao nível dos desvios dos prótons alifáticos H- $\gamma$  e H- $\delta$  vistos se encontrarem afastados do grupo carbonilo e de facto, os efeitos provocados pela presença deste reagente são mínimos. Não foi possível verificar desta forma se houve indução de quiralidade neste tipo de composto, por parte do catalisador de salen Mn(III).



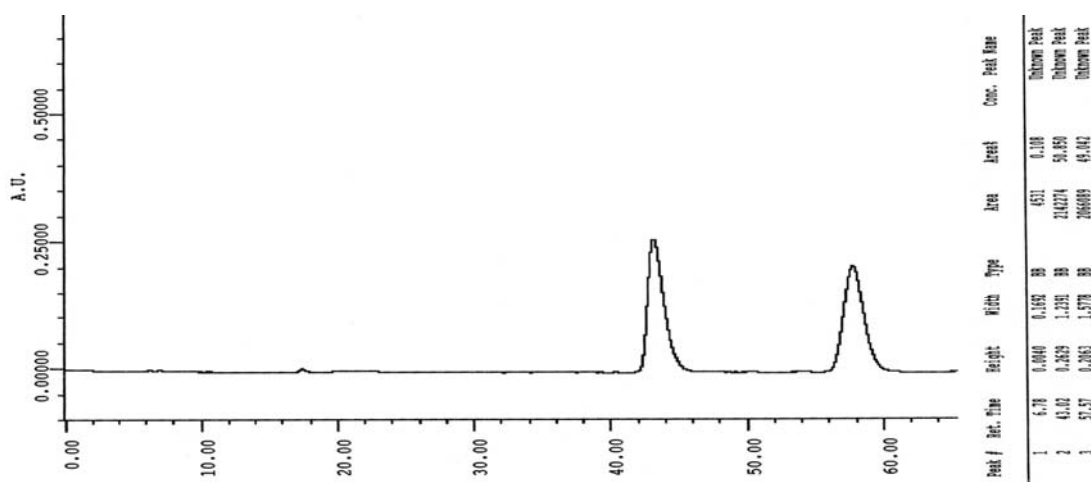
Aplicou-se esta mesma metodologia, usando o reagente de európio para concluir sobre a indução de quiralidade no  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**). Efectuaram-se os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em clorofórmio deuterado sem e após a adição de  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$  e mais uma vez observou-se o desvio para maiores valores de frequência dos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons do epóxido (**27a**) (Figura 29).



**Figura 29** - Ampliações de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da (*E*)-2-estirilcromona, (**27a**), em clorofórmio deuterado: 1 - sem  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ; 2 - após a adição de  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ .

Neste caso verificou-se que são os prótons H-3 e H-5 os mais afectados pela presença do agente indutor de desvios ( $\Delta\delta + 0,2$  e  $+ 0,3$  ppm, respectivamente) e que os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , por se encontrarem mais afastados do grupo carbonilo, apresentam desvios pouco significativos na presença do indutor, na ordem dos  $\Delta\delta + 0,03$  ppm.

Também no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**), na presença do indutor de európio não foi possível observar qualquer desdobramento dos seus sinais. Assim e para confirmar que a reacção de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**) usando o catalisador quiral de salen Mn(III) resulta numa mistura de enantiómeros do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**), recorreu-se novamente à técnica de HPLC para a separação dos possíveis enantiómeros. Para o efeito utilizou-se a mesma coluna quiral do tipo CHIRALCEL OD referida anteriormente para o *trans*-epóxido da calcona, (**15a**), e após ajustes das melhores condições de separação, observou-se a presença de dois picos, correspondentes aos dois enantiómeros formados (Figura 30). Usando como eluente a mistura 90 % hexano / 10% isopropanol e com um caudal de 0,7 mL / minuto, os tempos de retenção foram bastante superiores aos observados no caso do *trans*-epóxido da calcona, (**15a**), (comparar com o cromatograma 1 da figura 27), apresentando-se a 43 minutos e 58 minutos, as saídas do primeiro e segundo picos, respectivamente.



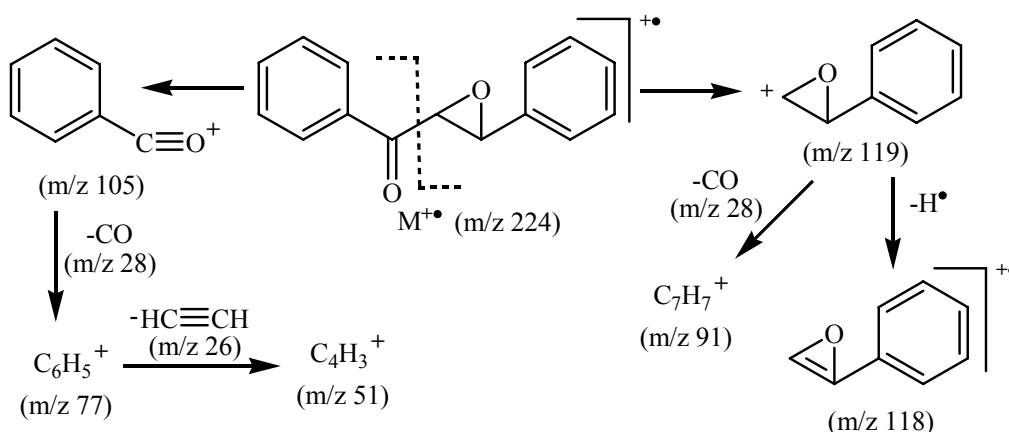
**Figura 30** - Cromatograma do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da (*E*)-2-estirilcromona, (**27a**): Eluente 90 % hexano : 10 % isopropanol; caudal – 0,7 mL / minuto.

Novamente e à semelhança da reacção de epoxidação da calcona (**14a**), o catalisador quiral de salen Mn(III) (**11b**) não conseguiu induzir quiralidade na reacção de epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona (**26a**), apresentando-se os produtos como um racemato dos dois enantiómeros na proporção de 1:1 (Figura 30).

### 4.3 Caracterização por espectrometria de massa (EM)

#### 4.3.1 Caracterização de *trans*-epóxidos de (*E*)-calconas

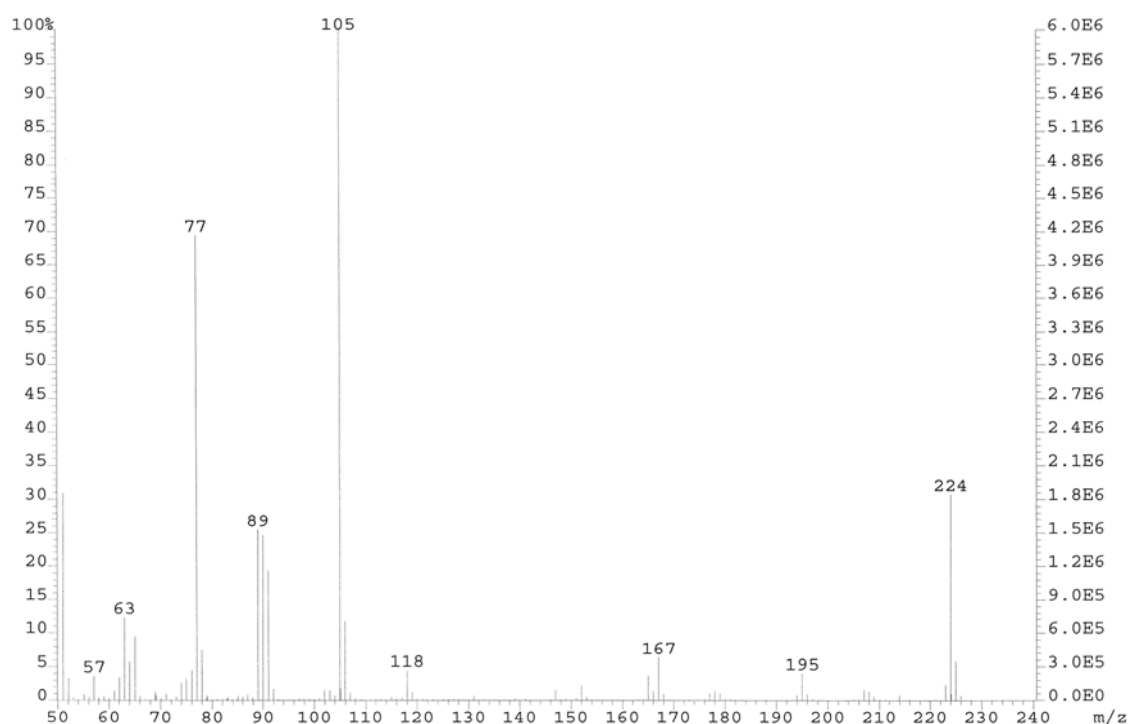
Os espectros de massa de impacto electrónico dos *trans*-epóxidos das calconas, [(15a-e), Anexo I, pág. 205], apresentam o sinal correspondente ao ião molecular  $M^{+\bullet}$  com moderada intensidade relativa (Figura 31), contrariamente aquilo que acontece na fragmentação típica das calconas que lhe dão origem. Os fragmentos mais frequentes são aqueles que derivam da fissão das ligações em torno do grupo carbonilo e nos espectros de massa destes compostos o fragmento correspondente ao valor de  $m/z$  105 aparece como pico base (Tabela 38).<sup>146</sup> Este, por sua vez, sofre a perda de uma molécula de CO para dar origem ao ião fenilo ( $m/z$  77), seguida da perda de  $HC\equiv CH$ , originando o ião  $C_4H_3^+$  ( $m/z$  51), com elevada e moderada intensidade relativa, respectivamente (Esquema XXIII).<sup>147,148</sup>



ESQUEMA XXIII

**Tabela 38** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de *trans*-epóxidos de calconas, (15a-e).

m/z	(15a)	(15b)	(15c)	(15d)	(15e)
$M^{+\bullet}$	27	23	41	33	36
105	100	100	100	100	100
90	24	16	12	9	18
89	26	24	11	9	17
77	69	51	63	48	48
63	12	8	11	6	11
51	31	17	26	15	17

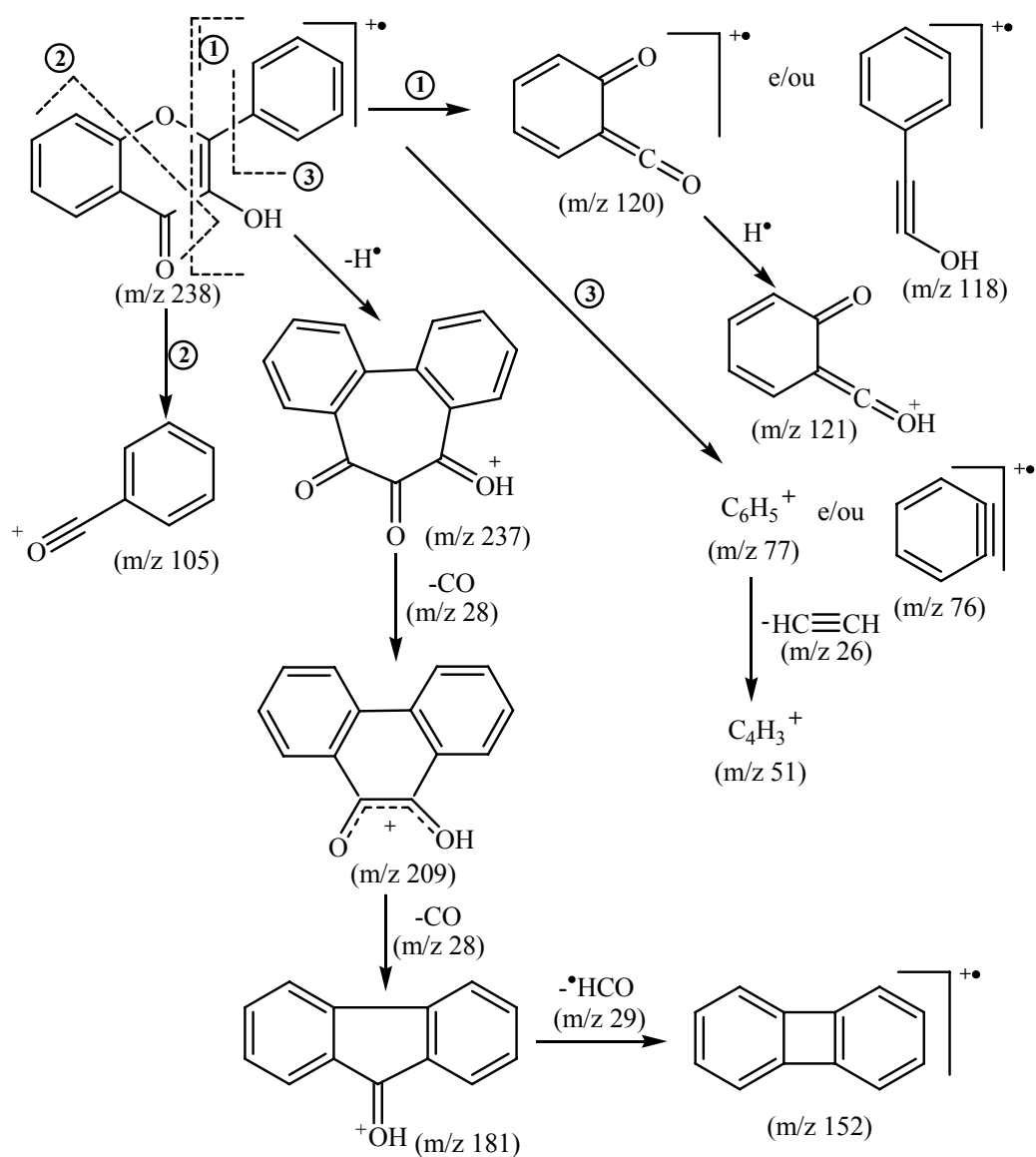


**Figura 31** – Espectro de massa de impacto electrónico do *trans*-epóxido da calcona, (15a).

### 4.3.2 Caracterização de 3-hidroxi flavonas

Os espectros de massa de impacto electrónico de 3-hidroxi flavonas [(16f-j), Anexo I, pág. 205] são caracterizados pela presença dos picos correspondentes ao ião molecular  $M^{+}$  sendo estes correspondentes ao pico base. Os iões do tipo  $[M-H]^{+}$  e  $[M-HCO]^{+}$  são também fragmentos típicos em espectros de massa deste tipo de compostos.<sup>149</sup> Segundo Pavia *et al.*,<sup>150</sup> os espectros de massa de fenóis apresentam picos correspondentes ao ião molecular bastante intensos e os modelos de fragmentação característicos envolvem a perda de um átomo de hidrogénio, perda da molécula de monóxido de carbono e a perda do radical formilo. Analisando estes dados pode verificar-se que as fragmentações observadas nas 3-hidroxi flavonas estão em concordância com fragmentações observadas para os fenóis.

Outros picos característicos nos espectros de massa das 3-hidroxi flavonas são os correspondentes aos fragmentos do tipo  $[M-H-CO-CO]^{+}$ , cujos valores de razão massa carga variam consoante os substituintes destes compostos (Esquema XXIV).<sup>148,151</sup>



ESQUEMA XXIV

Os picos correspondentes aos iões fragmento a valores de  $m/z$  121, 105, 92, 77 e 51 são também muito comuns neste tipo de compostos aromáticos heterocíclicos, apresentando-se com fraca intensidade relativa (Tabela 39).

**Tabela 39** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de 3-hidroxi flavonas (**16f-j**).

m/z	(16f)	(16g)	(16h)	(16i)	(16j)
M <sup>+</sup>	100	100	100	100	100
[M-1] <sup>+</sup>	79	57	33	62	20
[M-28] <sup>+</sup>	81	65	44	* <sup>1</sup>	* <sup>2</sup>
[M-57] <sup>+</sup>	8	3	7	6	---
121	7	8	9	5	5
105	21	8	7	4	9
77	28	12	14	13	15
76	13	20	11	9	19
63	11	13	9	8	11
51	16	11	10	9	8

\*<sup>1</sup> [M<sup>+</sup>-29] m/z = 9 %, \*<sup>2</sup> [M<sup>+</sup>-30] m/z = 11 %

### 4.3.3 Caracterização de *trans*-3-hidroflavanonas

A generalidade dos espectros de massa das *trans*-3-hidroxi flavanonas [(**17f-i**), Anexo I, pág. 205] apresentam picos correspondentes ao ião molecular com moderada intensidade relativa (Figura 32 e Tabela 40). Nos espectros de massa deste tipo de compostos o pico correspondente ao fragmento a valores de m/z 121, é o pico base. Este fragmento resulta da quebra do núcleo de cromanona em C2-C3 seguida da captura de um átomo de hidrogénio originando os picos a m/z 120 e 121, respectivamente, sendo esta fragmentação característica em compostos que possuam o núcleo de cromona e/ou cromanona (Esquema XXV).<sup>3</sup>

**Tabela 40** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de *trans*-3-hidroxi flavanonas (**17f-i**).

m/z	(17f)	(17g)	(17h)	(17i)
M <sup>+</sup>	43	33	47	47
[M-29] <sup>+</sup>	81	65	44	76
133	51	55	28	58
121	100	100	100	100
92	45	18	17	---
77	34	25	29	25
65	30	19	11	14
63	24	16	11	12
51	19	13	11	10

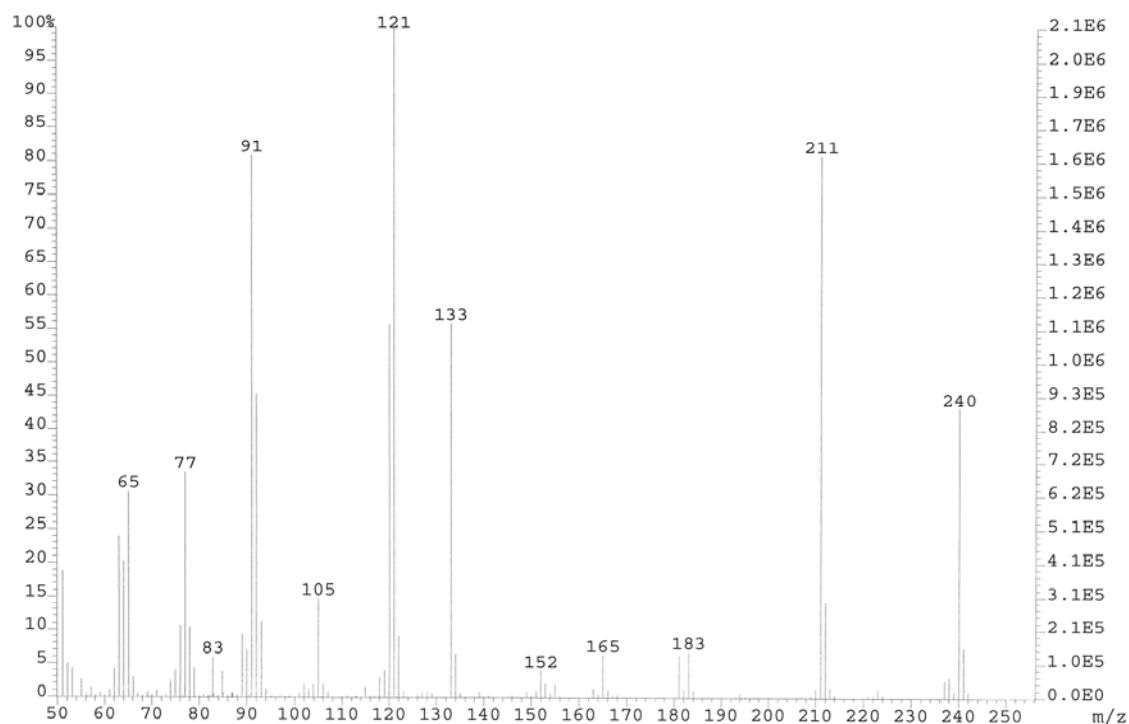
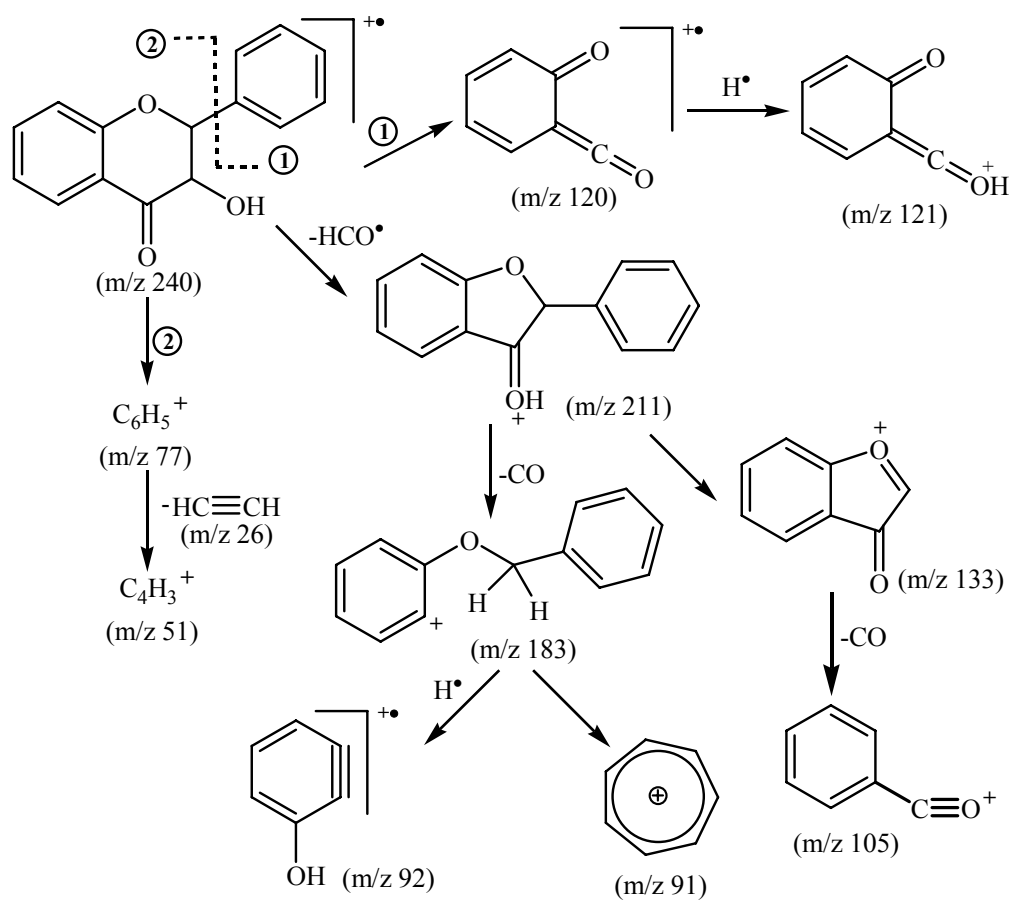


Figura 32 – Espectro de massa de impacto electrónico da *trans*-3-hidroxi flavanona (17f).



Nos espectros de massa das 3-hidroxi flavanonas (**17f-i**) identificaram-se ainda os picos correspondentes ao fragmento  $[M-29]^+$  apresentando cada um destes fragmentos diferentes valores de  $m/z$ , consoante o tipo de substituição de cada composto (Tabela 40).<sup>1,3</sup>

Todos os espectros de massa de impacto electrónico das 3-hidroxi flavanonas estudadas (**17f-i**) apresentam os picos correspondentes aos fragmentos com valores de razão massa/carga 77, 65 e 51.

#### 4.3.4 Caracterização de $\gamma,\delta$ -trans-monoepóxidos de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas substituídos em C-4 e C-4'

Os  $\gamma,\delta$ -trans-monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, [(**20a,c,d,f,g**), Anexo II, pág. 207], contrariamente ao que acontece com as cinamilidenoacetofenonas que lhes dão origem, apresentam o pico correspondente ao ião molecular  $M^{+\bullet}$  com fraca intensidade relativa (Tabela 41). Um pico importante e que deriva do ião molecular é o do fragmento resultante da quebra da ligação C $\delta$ -C1 dando origem ao ião que inclui o anel de epóxido intacto; este, sofrendo a perda de HCO $\cdot$ , dá origem ao fragmento de  $m/z$  144 (quando não existe substituintes no anel A),  $m/z$  174 (no caso da presença do substituinte 4'-metoxilo) e  $m/z$  158 (no caso do substituinte 4'-metilo). Estes fragmentos constituem o pico base dos espectros de massa deste tipo de compostos (Tabela 41).

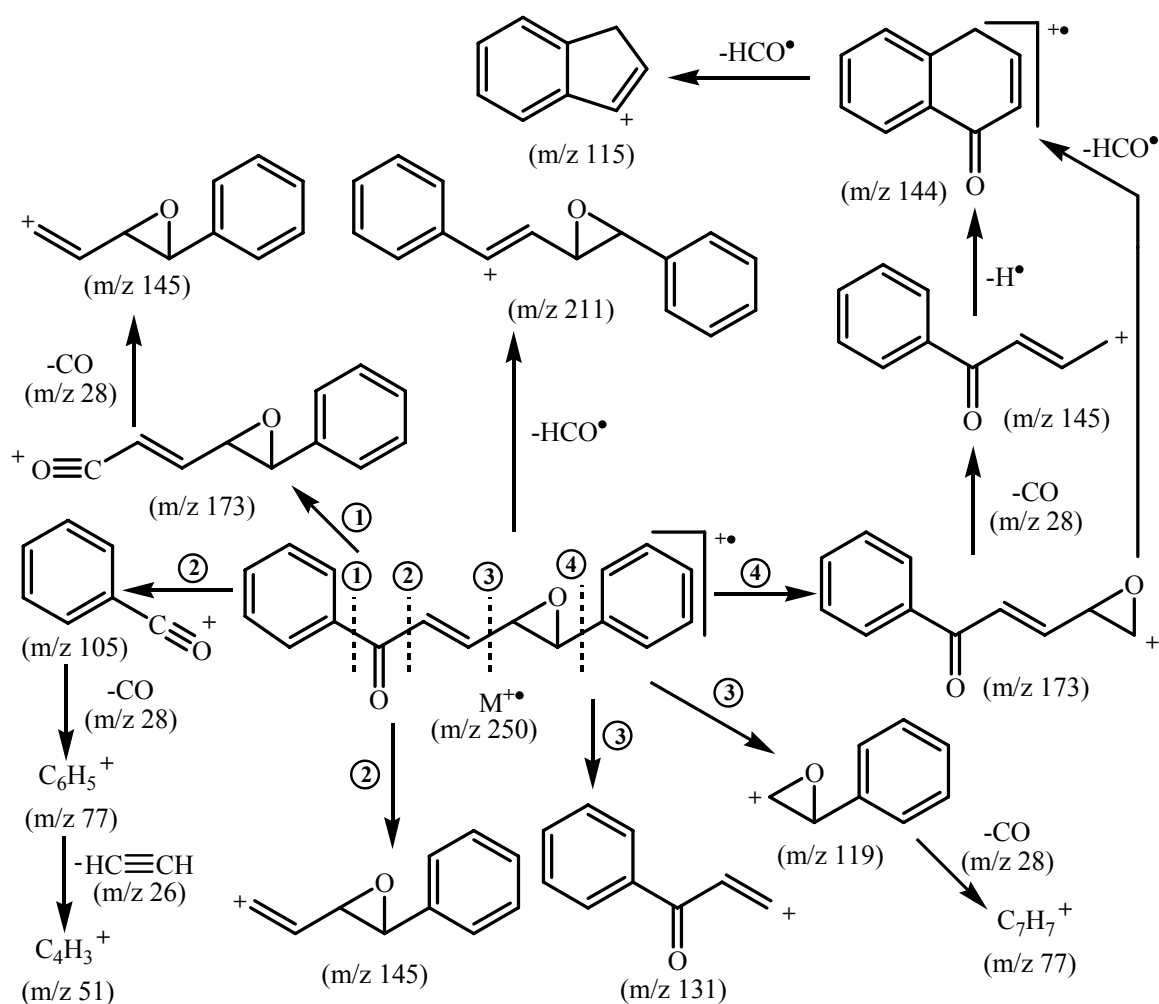
**Tabela 41** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de  $\gamma,\delta$ -trans-monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas, (**20a,c,d,f,g**).

$m/z$	(20a)	(20c)	(20d)	(20f)	(20g)
$M^{+\bullet}$	3	1	<1	4	1
$[M-29]^+$	4	4	2	8	6
159	2	3	---	43	19
145	21	15	16	8	3
115	45	37	42	9	21
105	32	21	23	16	9
89	13	3	5	10	10
77	39	26	23	34	11
63	6	2	3	8	6
51	19	51	4	1	6
Pico base	$m/z$ 144	$m/z$ 144	$m/z$ 144	$m/z$ 174	$m/z$ 158



O fragmento  $m/z$  105 origina dois fragmentos igualmente importantes: o primeiro resulta de uma perda de CO ( $m/z$  28), originando também por esta via o pico correspondente ao ião fenilo ( $C_6H_5^+$ ) e o outro resulta da perda de  $HC\equiv CH$  por parte deste, dando origem ao fragmento  $C_4H_3^+$ , a  $m/z$  51 (Esquema XXVI).

Nos espectros de massa dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos (**20a,c,d,f,g**), surgem também os fragmentos que resultam da perda do radical formilo por parte do ião molecular  $[M-29]^+$ , e os seus valores de  $m/z$  variam com o padrão de substituição do composto em causa.



**ESQUEMA XXVI**

### 4.3.5 Caracterização de $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas substituídos em C- $\gamma$ e/ou C-2'

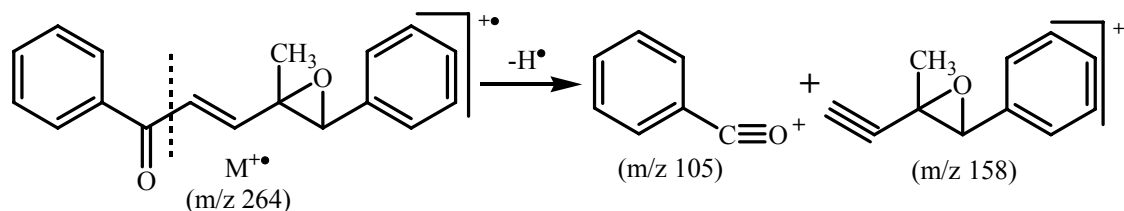
Tal como nos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos descritos anteriormente (**20a,c,d,f,g**), os espectros de massa dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**); Anexo II, pág. 207], apresentam o pico correspondente ao ião molecular  $M^{+}$  com fraca intensidade relativa (Tabela 42). Salienta-se que os espectros de massa dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**)], apresentam além do ião tórpilio ( $C_7H_7^+$ ;  $m/z$  91), o pico correspondente ao fragmento de  $m/z$  65, o qual deve resultar da perda de  $HC\equiv CH$  por parte do ião  $C_7H_7^+$ .

**Tabela 42** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas, [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**)].

$m/z$	( <b>20i</b> )	<i>trans</i> -( <b>20j</b> )	<i>cis</i> -( <b>20j</b> )	<i>trans</i> -( <b>20e</b> )	<i>cis</i> -( <b>20e</b> )
$M^{+}$	3	1	7	1	1
145	8	6	8	2	5
131	62	53	55	4	12
121	32	38	34	---	---
115	7	8	9	16	7
105	9	11	9	47	100
91	8	10	8	5	57
77	18	20	16	4	66
65	17	24	18	2	3
53	2	19	13	21	3
51	8	11	7	26	22
Pico base	$m/z$ 160	$m/z$ 174	$m/z$ 174	$m/z$ 158	$m/z$ 105

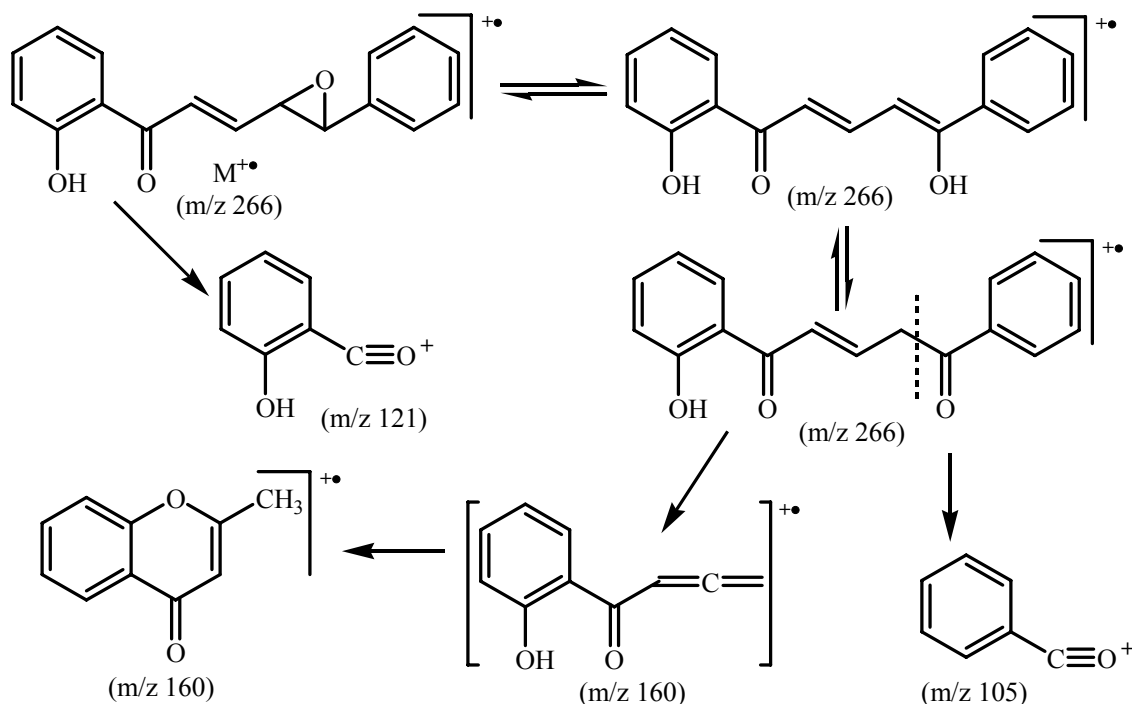
Verifica-se que a presença dos substituintes em C-2' e C- $\gamma$  afectam significativamente o padrão de fragmentação deste tipo de composto, sendo este efeito mais notório ao nível do fragmento correspondente ao pico base. Assim, nos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas substituídos com o grupo  $\gamma$ -metilo, [*trans*-(**20e**) e *cis*-(**20e**)], o fragmento correspondente ao pico base deriva da quebra da ligação  $C=O$  e C- $\alpha$  (Esquema XXVII) e no caso dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, [(**20i**), *trans*-(**20j**) e *cis*-(**20j**)], o fragmento correspondente ao pico base deriva da quebra da ligação  $C\gamma-C\delta$  e varia na razão massa carga, sendo 160 para o composto (**20i**) e 174 para os

compostos [*trans*-(**20j**) e *cis*-(**20j**)], devido à presença do grupo metilo como substituinte (Esquema XXVII).



**ESQUEMA XXVII**

No caso dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, [(**20i**), *trans*-(**20j**) e *cis*-(**20j**)], identifica-se também um pico com intensidade relativa apreciável (> 30 %) (Tabela 42) a m/z 121 e provavelmente correspondente ao fragmento esperado para a parte da 2'-hidroxiacetofenona propriamente dita (Esquema XXVIII) e encontrado em vários tipos de compostos similares, como por exemplo, nas cinamilidenoacetofenonas que lhes dão origem.<sup>3</sup>



**ESQUEMA XXVIII**

Tal como nos espectros de massa de impacto electrónico dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas substituídos em C-4 ou C-4', (**20a,c,d,f,g**), também neste caso [*trans*-(**20e,j**), *cis*-(**20e,j**), (**20i**)] se encontram os fragmentos a  $m/z$  105, 77 e 51, que devem ter a mesma origem.

#### 4.3.6 Caracterização de $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos de (*E,E*)-cinamilideno-acetofenonas

À semelhança dos espectros de massa dos  $\gamma,\delta$ -monoepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, (**20a,c,d,f,g**), os espectros de massa dos  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos das cinamilidenoacetofenonas, [(**21a,c,d,f-h**), Anexo II, pág. 207], apresentam os sinais correspondentes aos iões moleculares com fracas intensidades relativas (Tabela 43).

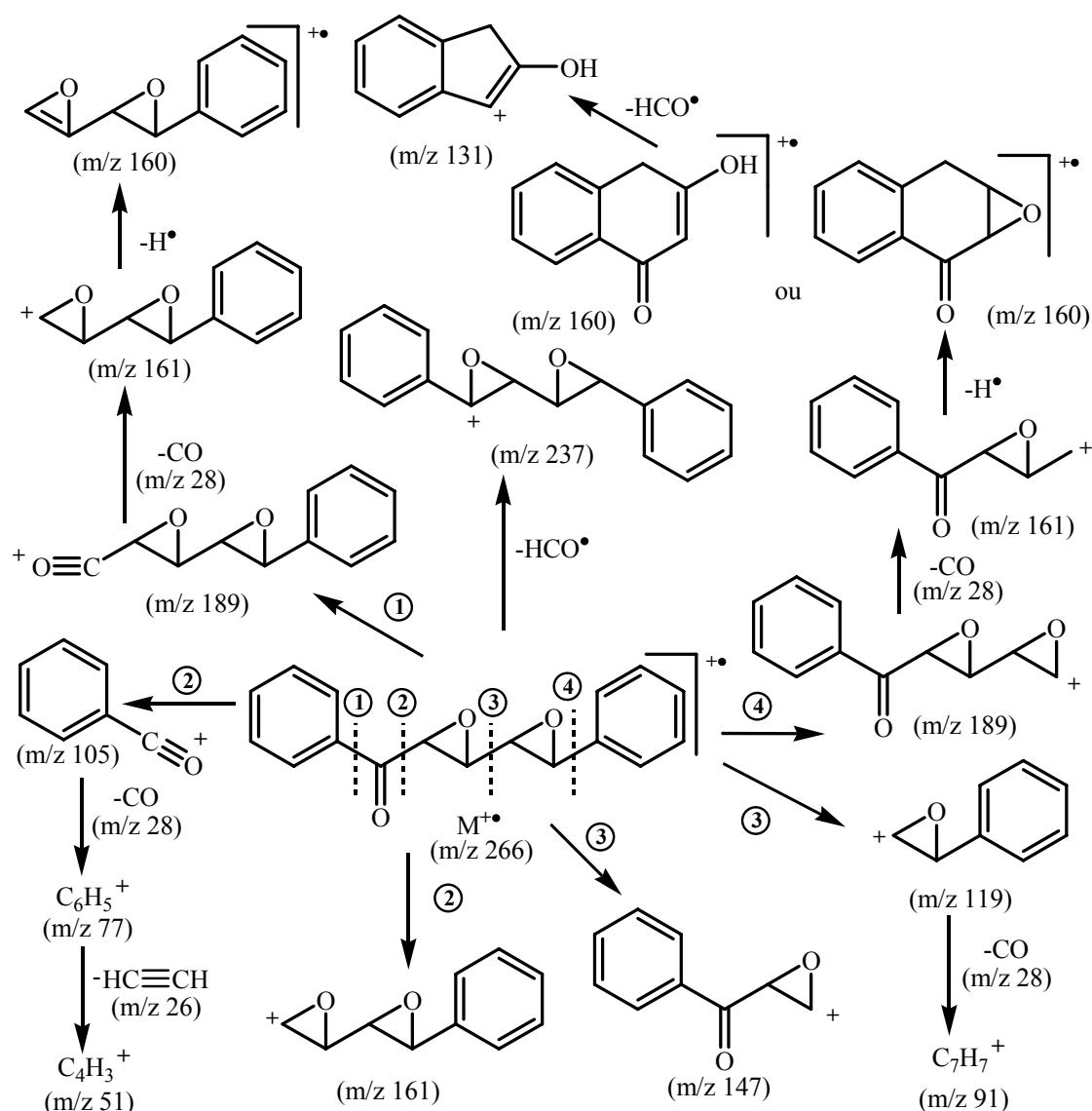
**Tabela 43** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos de cinamilidenoacetofenonas, (**21a,c,d,f-h**).

$m/z$	( <b>21a</b> )	( <b>21c</b> )	( <b>21d</b> )	( <b>21f</b> )*	( <b>21g</b> )**	( <b>21h</b> )
$M^{+\bullet}$	<1	1	1	1	<1	1
$[M-29]^+$	2	5	3	---	2	2
161	25	---	---	11	18	75
160	---	5	7	---	---	---
131	11	9	5	3	6	21
121	---	5	---	4	---	2
115	13	5	5	4	---	12
105	100	100	100	13	12	38
91	62	18	4	28	63	100
77	68	33	50	31	10	39
65	6	6	3	5	11	9
51	23	10	13	9	3	11

\* Pico base ( $m/z$  135); \*\* Pico base ( $m/z$  119)

Os sinais correspondentes ao pico base deste tipo de compostos varia consoante a substituição presente, apresentando na maior parte dos casos a fragmentação derivada da fissão da ligação em torno do grupo carbonilo (Esquema XXIX). A título de exemplo, pode

analisar-se a tabela 43 e verificar que o pico base do  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxido da 4-metilcinamilidenoacetofenona, **(21c)**, apresenta um fragmento de  $m/z$  105 e o  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxido da 4'-metilcinamilidenoacetofenona, **(21g)**, devido à presença do grupo metilo no anel da acetofenona, apresenta um fragmento de  $m/z$  119. A exceção ocorre no caso do  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxido da 4'-nitrocinamilidenoacetofenona, **(21h)**, em que o fragmento correspondente ao ião tropílio ( $C_7H_7^+$ ;  $m/z$  91) surge como pico base (Tabela 43).



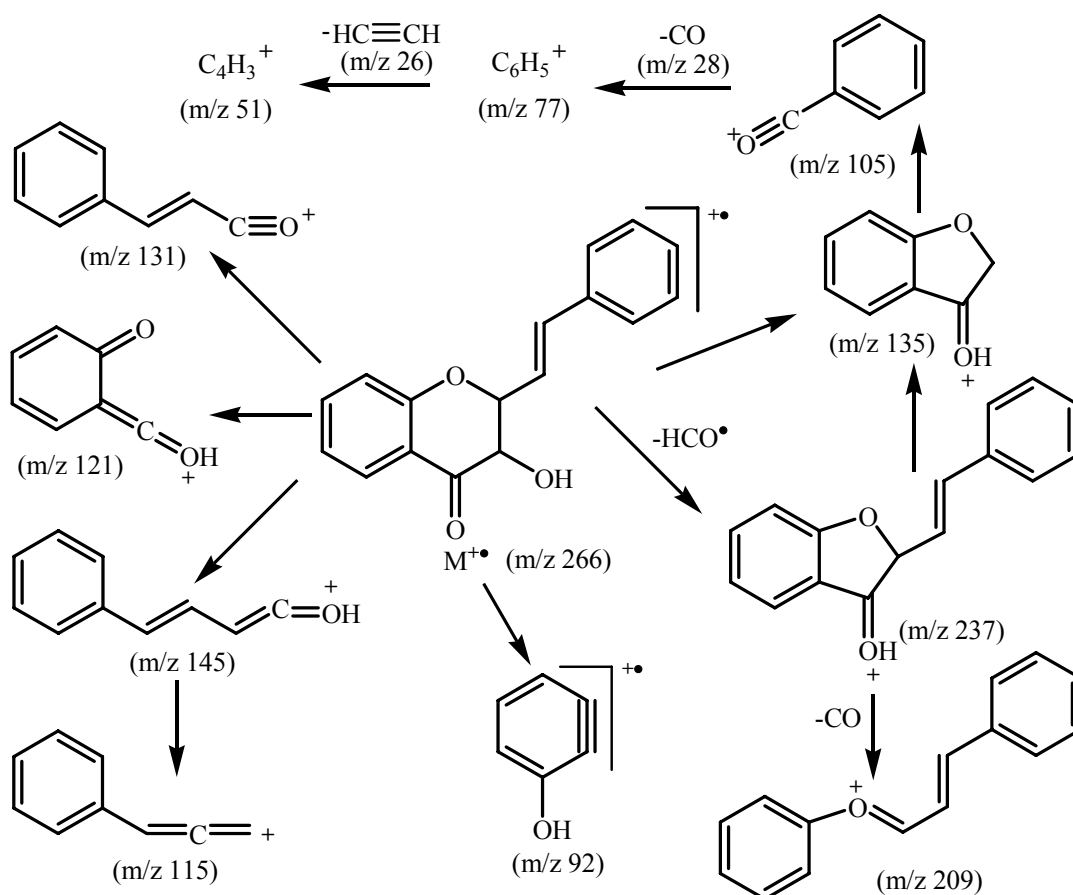
## ESQUEMA XXIX

Destacam-se ainda os sinais correspondentes à fragmentação dos fragmentos de  $m/z$  105 e 91, referidos igualmente nos sub-capítulos anteriores. O ião tropílio ( $m/z$  91) pode

originar o fragmento de  $m/z$  65, derivado da perda de  $\text{HC}\equiv\text{CH}$  por parte deste ião  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ . O fragmento de razão massa carga 105, pode dar origem ao pico correspondente a uma perda de  $\text{CO}$  originando o fragmento  $\text{C}_6\text{H}_5^+$  a  $m/z$  77 e este, por sua vez, pode originar o fragmento  $\text{C}_4\text{H}_3^+$ , a  $m/z$  51.

#### 4.3.7 Caracterização de (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas

Os espectros de massa de impacto electrónico das (*E*)-2,3-*trans*-2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas [(23i,j), Anexo II, pág. 207] apresentam fragmentações muito semelhantes àquelas que se verificam nos espectros de massa das 3-hidroxi-flavanonas (17f-i), o que seria de esperar pela semelhança estrutural entre estes dois tipos de compostos.

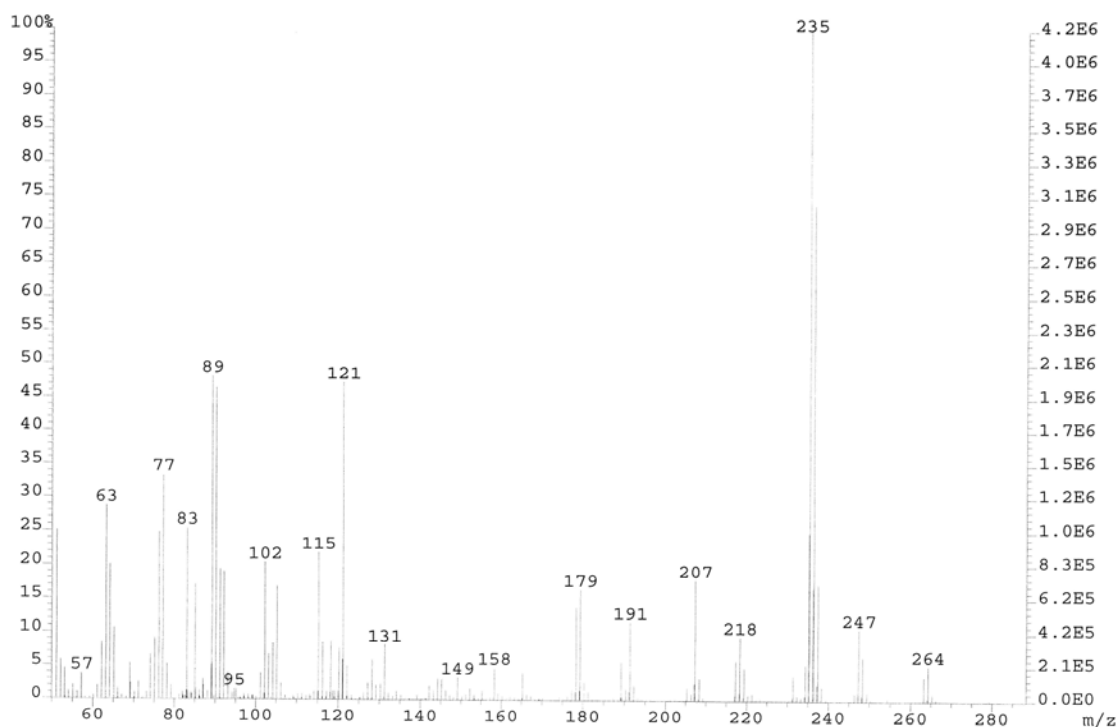


ESQUEMA XXX

Tal como nas 3-hidroxi flavanonas (**17f-i**), os sinais correspondentes ao ião molecular aparecem com moderada intensidade relativa. Os fragmentos correspondentes ao pico base das 2-estiril-3-hidroxi-4-cromanonas (**23i,j**) aparecem também a uma razão de massa carga 121. O esquema XXX apresenta as principais fragmentações deste tipo de compostos e não se fará uma descrição exaustiva dado que já foram discutidas anteriormente na secção 4.3.3.

#### 4.3.8 Caracterização de $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de (*E*)-2-estirilcromonas

Em espectrometria de massa de impacto electrónico de  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos das 2-estirilcromonas, [(**27a,b,d,e**), Anexo I, pág. 205], o sinal correspondente ao ião molecular apresenta fraca intensidade relativa, contrariamente ao que acontece com os espectros de massa das 2-estirilcromonas que lhes dão origem,<sup>16</sup> em que o ião molecular aparece sempre com elevada intensidade relativa (Figura 33).

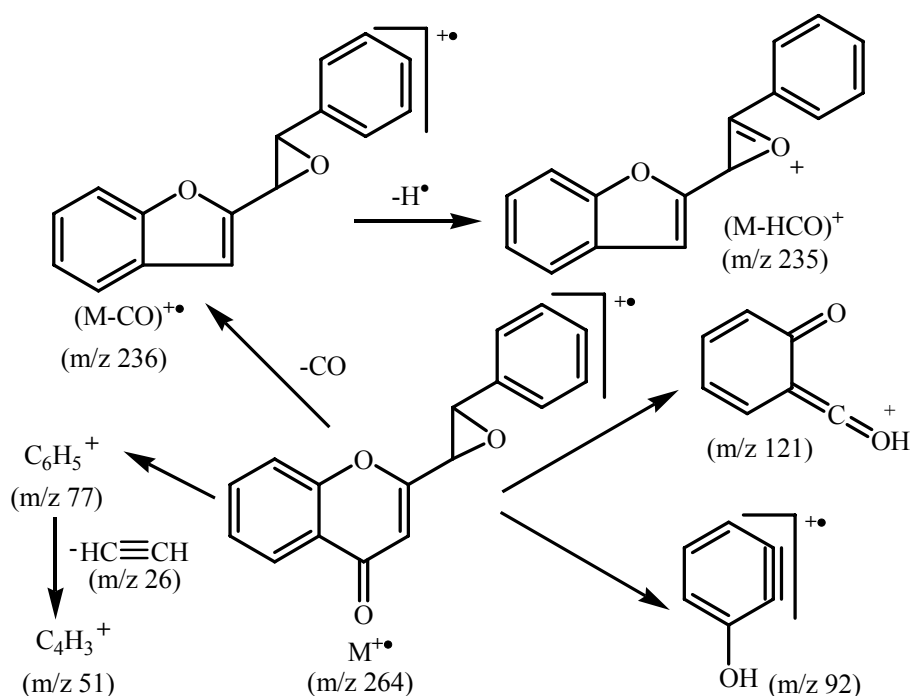


**Figura 33** – Espectro de massa de impacto electrónico do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 2-estirilcromona, (**27a**).

No que diz respeito ao aparecimento do pico correspondente ao ião  $[M-H]^+$  muito característico nas 2-estirilcromonas, constituindo este sinal o pico base, nos  $\alpha,\beta$ -epóxidos das 2-estirilcromonas, (**27a,b,d,e**), este fragmento não tem representatividade. Este facto leva-nos a pensar que o anel do epóxido impede a ciclização da estrutura da estirilcromona, de acordo com o mecanismo proposto para a formação do ião fragmento  $[M-H]^+$  de 2-estirilcromonas.<sup>3</sup>

Nos espectros de massa dos  $\alpha,\beta$ -epóxidos de 2-estirilcromonas estudados, (**27a,b,d,e**), o sinal correspondente ao fragmento  $[M-29]^+$  aparece como pico base, cujo valor de  $m/z$  varia com o tipo de substituinte, excepto para o  $\alpha,\beta$ -epóxido da 4'-nitro-2-estirilcromona, (**27e**), em que o pico base aparece com a fragmentação característica da perda do fragmento de  $m/z$  29 ( $-HCO\cdot$ ) mais a perda do substituinte  $NO_2$  ( $m/z$  46), ficando este pico base com o fragmento  $[M-75]^+$ .

Foi também possível identificar os sinais correspondentes ao fragmento  $[M-28]^+$  com elevada intensidade relativa e cujos valores de  $m/z$  variam de acordo com a substituição presente (Esquema XXXI).



ESQUEMA XXXI



**Tabela 44** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 2-estirilcromonas, (27a,b,d,e).

m/z	(27a)	(27b)	(27d)	(27e)
M <sup>+</sup>	5	7	8	30
[M-29] <sup>+</sup>	100	100	100	* <sup>1</sup>
[M-28] <sup>+</sup>	74	90	70	93
121	47	41	37	30
102	20	25	16	34
92	19	25	16	30
89	48	87	12	60
77	33	16	22	24
76	25	29	15	41
63	29	33	16	45
51	25	13	11	25

\*<sup>1</sup> [M-75]<sup>+</sup>: m/z = 100 %

Finalmente, os fragmentos provenientes da clivagem do esqueleto da cromona são também uma importante característica dos espectros de massa destes compostos. Os fragmentos típicos do anel A da cromona aparecem com intensidades relativas moderadas sendo os fragmentos correspondentes aos valores de m/z 121 e 89 os mais elevados (Tabela 44).

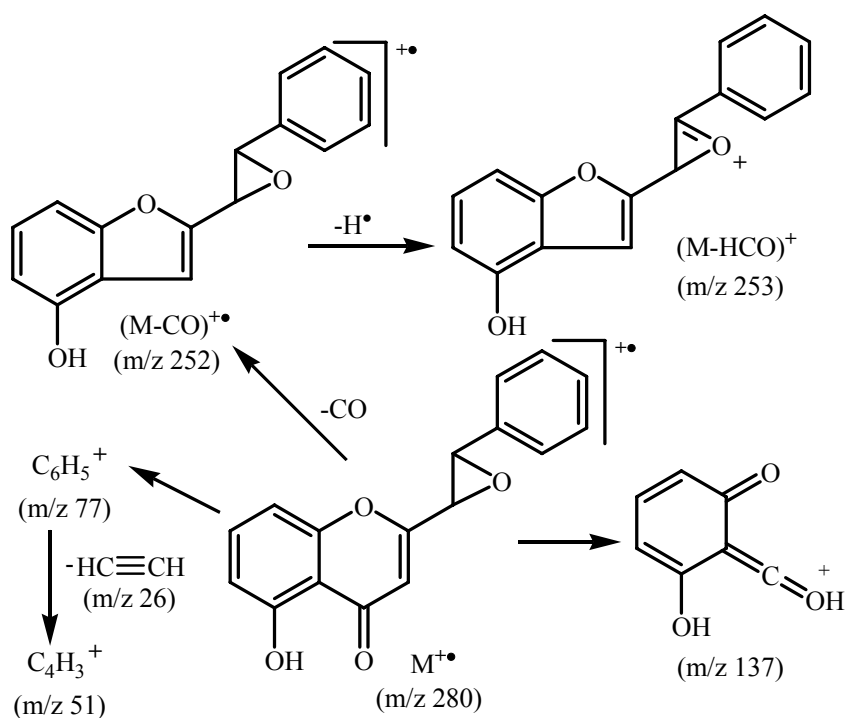
#### 4.3.9 Caracterização de $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas

Os espectros de massa dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas estudados, [(27f,g,h,j), Anexo I, pág. 205], apresentam o sinal correspondente ao ião molecular com moderada intensidade relativa (Figura 34), excepto para o  $\alpha,\beta$ -epóxido da 5-hidroxi-4'-nitro-2-estirilcromona, (27j), em que o ião molecular corresponde ao pico base. Para os restantes compostos, o pico base aparece a valores do fragmento [M-29]<sup>+</sup>, cujos valores de m/z variam com o tipo de substituintes destes compostos. Identificaram-se ainda os picos correspondentes ao fragmento [M-28]<sup>+</sup> e os fragmentos característicos de compostos aromáticos a valores de m/z 77 e 51 (Esquema XXXII).

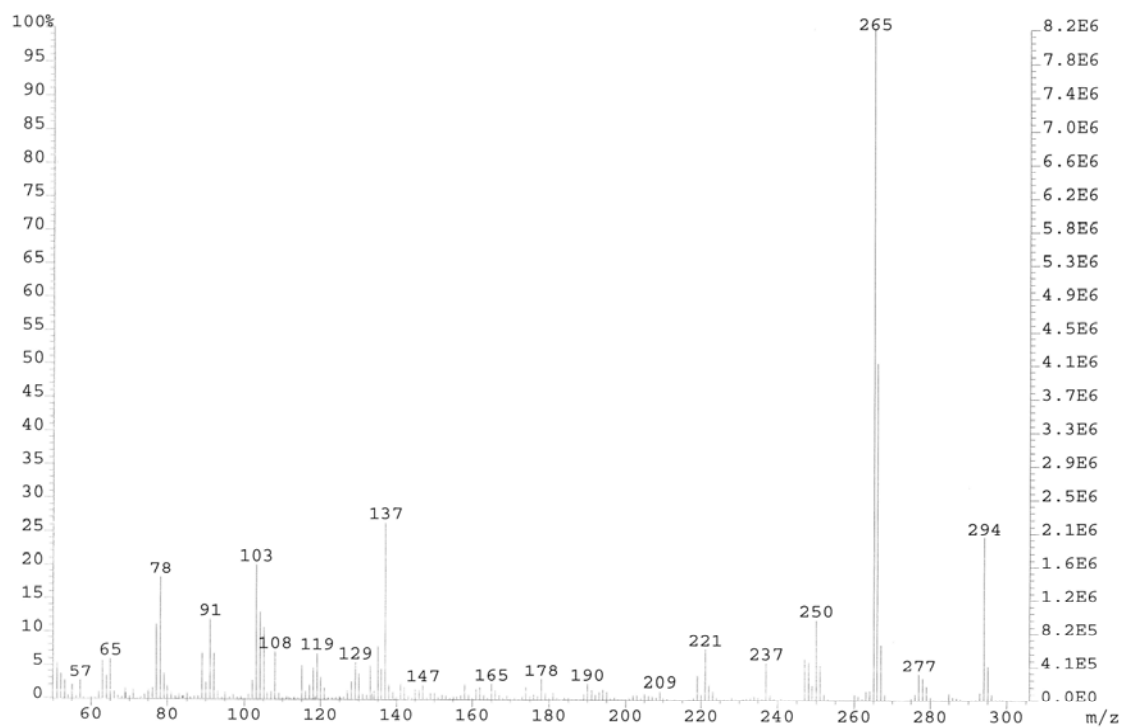
Finalmente podemos referir o aparecimento dos sinais correspondentes à fissão da estrutura da cromona em que se salientam os fragmentos a valores de  $m/z$  137 e 89, com moderadas intensidades relativas (Tabela 45).

**Tabela 45** - Fragmentação característica e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de impacto electrónico de  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (27f,g,i,j).

m/z	(27f)	(27g)	(27i)	(27j)
$M^{+\bullet}$	50	40	24	100
$[M-29]^+$	100	100	100	---
$[M-28]^{+\bullet}$	54	55	50	27
137	35	28	26	16
89	39	57	7	48
77	25	5	11	15
63	14	12	6	34
51	15	7	5	19



ESQUEMA XXXII



**Figura 34** – Espectro de massa de impacto electrónico do  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 5-hidroxi-4'-metil-2-estirilcromona, (**27i**).

# CAPÍTULO 5

## CONSIDERAÇÕES FINAIS





fectuaram-se reacções de epoxidação em três tipos de sistemas insaturados: (*E*)-calconas, (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas

As reacções de epoxidação sem recurso ao catalisador de salen Mn(III) somente originaram os respectivos *trans*-epóxidos nos derivados do tipo calcona. Para o efeito utilizou-se o sistema de peróxido de hidrogénio em meio básico aquoso e foram obtidas os epóxidos de calconas em bons rendimentos. De salientar que para as (*E*)-calconas substituídas com o grupo hidroxilo na posição 2', não se isolaram os epóxidos pretendidos mas sim o resultante da sua ciclização seguido de oxidação, as 3-hidroxi flavonas e em bons rendimentos.

As reacções de epoxidação catalisadas pelo complexo de salen Mn(III) foram efectuadas utilizando dois tipos de oxidantes, o peróxido de hidrogénio e o iodosilbenzeno, para os três sistemas insaturados.

As reacções de epoxidação de (*E*)-calconas originaram os respectivos *trans*-epóxidos em rendimentos moderados enquanto que nas (*E*)-2'-hidroxicalconas isolaram-se os produtos de ciclização dos respectivos epóxidos, as *trans*-3-hidroxi flavanonas, em baixos rendimentos.

A epoxidação de (*E*)-calconas utilizando o iodosilbenzeno como oxidante origina os respectivos *trans*-epóxidos em melhores rendimentos quando comparado com os resultados obtidos com o peróxido de hidrogénio. Nas reacções de epoxidação das (*E*)-2'-hidroxicalconas, contrariamente ao que acontece com as calconas, os produtos de epoxidação, *trans*-3-hidroxi flavanonas, são obtidos em melhores rendimentos quando se recorre à utilização do peróxido de hidrogénio como oxidante. Não foi possível isolar qualquer produto da reacção de epoxidação da 2'-hidroxi-4-nitrocalcona, recuperando-se o reagente de partida, com os dois oxidantes utilizados.

As reacções de epoxidação das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas proporcionaram a formação dos respectivos  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos e  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos. No caso das (*E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, além do  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido, isolou-

se o produto resultante da ciclização dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas, as (*E*)-2,3-*trans*-3-hidroxi-2-estiril-4-cromanonas. Nestes casos não se isolaram os  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas.

A epoxidação utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante origina os  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas em maiores rendimentos do que os respectivos  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos de cinamilidenoacetofenonas enquanto que quando se recorreu à utilização do iodosilbenzeno como oxidante, os  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxidos de cinamilidenoacetofenonas foram obtidas em menores rendimentos do que os respectivos  $\alpha,\beta$ -*trans*: $\gamma,\delta$ -*trans*-diepóxidos de cinamilidenoacetofenonas.

Não foi possível isolar qualquer produto da reacção de epoxidação da (*E*)-4-metoxicinamilidenoacetofenona, verificando-se alguma degradação deste reagente de partida, com os dois oxidantes utilizados.

Comparando as reacções de epoxidação, podemos constatar que são obtidos melhores rendimentos efectivos totais de epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas em que os substituintes estão nas posições C-4 e C-4', quando se utiliza o iodosilbenzeno como oxidante em comparação com os obtidos nas reacções com o peróxido de hidrogénio.

As reacções de epoxidação das (*E*)-2-estirilcromonas conduziram à formação dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 2-estirilcromonas em rendimentos moderados. Os  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 5-hidroxi-2-estirilcromonas por terem um *R<sub>f</sub>* semelhante ao das respectivas (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas de partida e verificando-se a impossibilidade da sua separação por tlc, recorreu-se à técnica de HPLC para se isolar estes novos derivados de epóxido e proceder à sua caracterização completa.

A reacção de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas utilizando o iodosilbenzeno como oxidante proporciona melhores rendimentos com menores tempos de reacção e menor quantidade de oxidante, quando comparada com a utilização do peróxido de hidrogénio como oxidante.

Não foi possível isolar quaisquer produtos de epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas com substituintes metoxilo na posição 4', recuperando-se os compostos de partida.

Os rendimentos moderados obtidos na epoxidação da (*E*)-2-estirilcromona não substituída conduziram à utilização de outros oxidantes numa tentativa de melhorar os rendimentos obtidos. Para o efeito recorreu-se à utilização de hipoclorito de sódio, oxone, ácido *meta*-cloroperbenzóico, perborato de sódio e percarbonato de sódio. Foram apresentadas apenas algumas das experiências efectuadas e em nenhum dos casos se conseguiu obter melhores resultados do que aqueles que foram obtidos com a utilização dos iodosilbenzeno como oxidante.

Apesar de se ter recorrido à utilização de um catalisador quiral nas reacções de epoxidação, este não conseguiu induzir quiralidade nos produtos de nenhum dos três tipos de sistemas estudados. Este efeito foi observado e confirmado pelas técnicas de RMN e HPLC. Os espectros e cromatogramas obtidos foram apresentados e discutidos, tomando como exemplo os derivados epoxidados não substituídos: o *trans*-epóxido da calcona, o  $\gamma,\delta$ -*trans*-monoepóxido da cinamilidenoacetofenona e o  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxido da 2-estirilcromona.

Finalmente e para comprovar a síntese dos novos compostos, os produtos de epoxidação obtidos foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massa e sempre que possível apresenta-se o ponto de fusão e os resultados de microanálise elementar ou espectrometria de massa de alta resolução.





# CAPÍTULO 6

## PARTE EXPERIMENTAL



## 6.1 Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados

Foram tidos em consideração os seguintes aspectos aquando da execução experimental:

- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efectuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- A dimetilformamida foi seca, por aquecimento e sobre sulfato de magnésio e de seguida sofreu uma destilação fraccionada a pressão reduzida. O metanol foi seco, por aquecimento a refluxo com magnésio, e destilado em seguida. A piridina foi seca, por aquecimento e sobre hidróxido de sódio e de seguida sofreu uma destilação fraccionada. O tetra-hidrofurano, foi seco, por aquecimento a refluxo, sobre potássio, e destilado em seguida.
- As reacções químicas foram controladas por cromatografia de camada fina, em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> da Merck ou sílica gel N-HR/UV<sub>254</sub> da Macharey Nigel.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel Merck 60 GF, com uma espessura de 0,5 mm.
- Nas várias cromatografias de camada fina efectuadas, depois da eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a  $\lambda$  254 e/ou 366 nm.
- Para as purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60, da Merck, de granulometria de 70–230 mesh.
- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert, modelo Thermovar, e não foram corrigidos.
- Os espectros de massa de impacto electrónico foram efectuados num espectrómetro VG Autospec Q, operando a 70 eV. Os espectros de massa de ionização por bombardeamento de iões rápidos foram efectuados no mesmo espectrómetro, operando a 20 KV, com um canhão de iões de cézio e usando como matriz o álcool 3-nitrobenzílico (NBA). Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são

apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.

- Os espectros de RMN foram obtidos numa grande maioria num aparelho Bruker Avance 300 e quando obtidos num espectrómetro Avance 500, aparece devidamente assinalado. Como padrão interno usou-se o tetrametilsilano. Os desvios químicos ( $\delta$ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, na sua maioria, em solução de deutériocloroformio. Quando se utilizou outro tipo de solvente, este aparece devidamente identificado. Nas caracterizações efectuadas por RMN de protão indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento ( $J$ , Hz).
- Os assinalamentos inequívocos das ressonâncias dos protões e carbonos foram efectuados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC e em alguns casos também à técnica de COSY. A estereoquímica dos compostos foi estabelecida com recurso à técnica de NOESY.
- As microanálises elementares foram efectuadas num analisador CHNS LECO 932, no Departamento de Química da Universidade de Aveiro e os espectros de massa de alta resolução foram realizadas na Universidade de Vigo, num analisador Autospec M.

## **6.2 Métodos de síntese dos reagentes de partida**

### **6.2.1 Síntese de (*E*)-calconas**

A uma solução de acetofenona / 2'-hidroxiacetofenona (42,9 mmol) em metanol (200 ml) adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio a 60 % (200 ml) e o benzaldeído apropriado (52 mmol). Manteve-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente durante 3 horas. Após este período verteu-se sobre água (400 ml) e gelo (200 g) e acidificou-se com HCl diluído até pH 4. Filtrou-se o sólido obtido, dissolveu-se em cloroformio (200 ml) e lavou-se a solução com água (2 x 200 ml). Evaporou-se o cloroformio até à secura e recristalizou-se o resíduo em etanol, formando-se as (*E*)-calconas pretendidas em bons rendimentos [(**14a**) 60 %, (**14b**) 68 %, (**14c**) 77 %, (**14d**) 65 %, (**14f**) 75 %, (**14g**) 91 %, (**14h**) 74 %, (**14i**) 78 %].

### 6.2.2 Síntese de (*E*)-nitrocalconas

A uma solução de acetofenona / 2'-hidroxiacetofenona (16,6 mmol) em THF seco (80 ml) adicionou-se hidreto de sódio (0,9 g; 36,5 mmol) e deixou-se arrefecer a solução até à temperatura ambiente. Seguidamente adicionou-se 4-nitrobenzaldeído (3,0 g; 19,9 mmol) em THF seco (100 ml). Deixou-se a reacção durante 2 horas e terminou-se vertendo a mistura sobre água (200 ml) e gelo (100 g) e acidificando ligeiramente a solução com HCl diluído. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano (100 ml) e lavou-se com água (2 x 100 ml). Concentrou-se o resíduo e procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol, com bons rendimentos [(**14e**) 60 %, (**14j**) 68 %].

#### (*E*)-calcona (**14a**)

p.f. 56-57°C (Lit.<sup>152</sup> 58°C; Lit.<sup>44</sup> 55-57°C)

#### (*E*)-4-clorocalcona (**14b**)

p.f. 102-104°C (Lit.<sup>44</sup> 114-115°C)

#### (*E*)-4-metoxicalcona (**14c**)

p.f. 72-73°C (Lit.<sup>44</sup> 75-77°C)

#### (*E*)-4-metilcalcona (**14d**)

p.f. 93-94°C

#### (*E*)-4-nitrocalcona (**14e**)

p.f. 166-168°C (Lit.<sup>44</sup> 163°C)

#### (*E*)-2'-hidroxicalcona (**14f**)

p.f. 87-89°C (Lit.<sup>153</sup> 88°C)

#### (*E*)-4-cloro-2'-hidroxicalcona (**14g**)

p.f. 143-144°C (Lit.<sup>153</sup> 150°C)

#### (*E*)-2'-hidroxi-4-metoxicalcona (**14h**)

p.f. 89-90°C (Lit.<sup>153</sup> 95°C)

#### (*E*)-2'-hidroxi-4-metilcalcona (**14i**)

p.f. 115-116°C (Lit.<sup>153</sup> 107°C)

#### (*E*)-2'-hidroxi-4-nitrocalcona (**14j**)

p.f. 206-207°C (Lit.<sup>153</sup> 209°C)

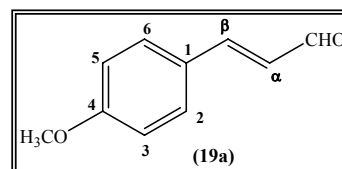
### 6.2.3 Síntese de cinamaldeídos

A uma solução de bromobenzeno (15 mmol) adequadamente substituído em dimetilformamida seca (40 ml), adicionou-se acroleína diacetal (6,9 ml, 45 mmol), acetato de tetrabutylamónio (9,0 g, 30 mmol), carbonato de potássio (3,1 g, 22,5 mmol), cloreto de potássio (1,1 g, 15 mmol) e acetato de paládio (0,1 g, 0,45 mmol). A mistura reaccional foi colocada a 90 °C por um período de tempo variável consoante o tipo de cinamaldeído a preparar (8 horas, 4-metoxicinamaldeído; 4 horas, 4-metilcinamaldeído e 5 horas, 4-

nitrocinamaldeído). Após este período, retirou-se o aquecimento à mistura reaccional, acidificou-se com 2M HCl e deixou-se a agitar durante 10 minutos à temperatura ambiente. Seguidamente, verteu-se a mistura em água e gelo e filtrou-se o sólido (quando não houve formação de precipitado foi necessário extrair com éter etílico). Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 50 ml), secou-se sobre sulfato de sódio anidro e quando necessário fez-se a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (3:7) como eluente. Após evaporação do solvente, obtiveram-se os cinamaldeídos pretendidos em bons rendimentos.

**4-metoxycinamaldeído (19a)**; (91 %); p.f. = 43-45°C (Lit.<sup>134</sup> 56-57°C);

**RMN <sup>1</sup>H**:  $\delta$  = 3,82 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 6,58 (dd, 1H, H- $\alpha$ , *J* 15,8 e 7,8 Hz); 6,92 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,8 Hz); 7,39 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 15,8 Hz); 7,49 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,8 Hz); 9,62 (d, 1H, CHO, *J* 7,8 Hz);

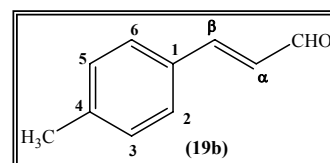


**RMN <sup>13</sup>C**:  $\delta$  = 55,1 (4-OCH<sub>3</sub>), 114,2 (C-2,6); 126,0 (C- $\alpha$ ); 126,4 (C-1); 130,1 (C-3,5); 152,6 (C- $\beta$ ); 161,9 (C-4); 193,5 (CHO);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 162 (M<sup>+</sup>•, 100), 161 (58), 147 (14), 135 (27), 131 (46), 121 (18), 119 (27), 108 (22), 103 (14), 91 (31), 89 (19), 77 (21), 65 (17), 63 (18), 51 (12).

**4-metilcinamaldeído (19b)**; (84 %); p.f. = 150-153°C;

**RMN <sup>1</sup>H**:  $\delta$  = 2,34 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 6,65 (dd, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,0 e 7,9 Hz); 7,20 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,0 Hz); 7,40 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,0 Hz); 7,42 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,0 Hz); 9,63 (d, 1H, CHO, *J* 7,9 Hz);

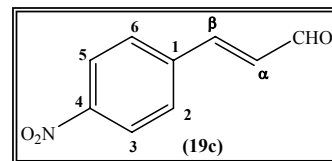


**RMN <sup>13</sup>C**:  $\delta$  = 21,3 (4-CH<sub>3</sub>), 127,2 (C- $\alpha$ ); 128,3 (C-2,6); 129,6 (C-3,5); 131,0 (C-1); 141,7 (C-4); 152,9 (C- $\beta$ ); 193,7 (CHO);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 146 (M<sup>+</sup>•, 46), 145 (34), 132 (18), 131 (100), 117 (35), 115 (38), 103 (27), 91 (35), 77 (9), 65 (17), 63 (15), 51 (12).

**4-nitrocinnamaldeído (19c)**; (72 %); p.f. = 142-145°C (Lit.<sup>134</sup> 139-140°C);

**RMN <sup>1</sup>H**:  $\delta$  = 6,82 (dd, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,1 e 7,4 Hz); 7,54 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,1 Hz); 7,74 (d, 2H, H-2,6  $J$  8,7 Hz); 8,30 (d, 2H, H-3,5  $J$  8,7 Hz); 9,79 (d, 1H, CHO,  $J$  7,4 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C**:  $\delta$  = 124,4 (C-3,5); 129,1 (C-2,6); 131,7 (C- $\alpha$ ); 139,9 (C-1); 148,9 (C- $\beta$ ); 149,0 (C-4); 192,9 (CHO);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 177 ( $M^{+}$ , 31), 176 (12), 167 (25), 160 (52), 151 (94), 150 (100), 131 (21), 130 (42), 121 (13), 105 (19), 104 (35), 103 (36), 102 (33), 92 (15), 91 (14), 77 (87), 76 (48), 75 (34), 74 (28), 65 (50), 63 (20), 51 (65).

#### 6.2.4 Síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

A uma solução de acetofenona / 2'-hidroxiacetofenona (42,9 mmol) em metanol (200 ml) adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio a 60 % (200 ml) e o cinnamaldeído apropriado (55,1 mmol). Manteve-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente durante 20 horas. Após este período verteu-se sobre água e gelo e acidificou-se com HCl diluído. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido numa pequena quantidade de diclorometano, seguindo a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol.

A caracterização estrutural das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**18a,e-g,i,j**) já foi previamente reportada na literatura.<sup>26,154,155</sup>

**(*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (18a)**

p.f. 100-101°C (Lit.<sup>154</sup> 102-103°C)

**(*E,E*)- $\gamma$ -metilcinamilidenoacetofenona**

**(18e)** p.f. 75-76°C (Lit.<sup>154</sup> 70-71°C)

**(*E,E*)-4'-metoxicinamilidenoacetofenona**

**(18f)** p.f. 91-92°C (Lit.<sup>154</sup> 77-78°C)

**(*E,E*)-4'-metilcinamilidenoacetofenona**

**(18g)** p.f. 89-91°C (Lit.<sup>154</sup> 91-92°C)

**(*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenona**

**(18i)** p.f. 150-152°C (Lit.<sup>26</sup> 154-156°C)

**(*E,E*)-2'-hidroxi- $\gamma$ -metilcinamilideno-**

**acetofenona (18j)** p.f. 94-95°C (Lit.<sup>155</sup> 85-87°C)



**(*E,E*)-4-metoxicinamilidenoacetofenona (18b);** (58 %); p.f. = 113-115°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>; C, 81,79 %; H, 6,10 %;

Encontrado: C, 81,59 %; H, 6,16 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,84 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 6,86-7,01

(m, 2H, H-γ e δ); 6,90 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,8 Hz);

7,05 (d, 1H, H-α, *J* 14,8 Hz); 7,45 (d, 2H, H-

3,5, *J* 8,8 Hz); 7,48 (dd, 2H, H-3',5', *J* 7,8 e 7,2

Hz); 7,55 (tt, 1H, H-4', *J* 7,2 e 1,4 Hz); 7,61 (dd, 1H, H-β, *J* 14,8 e 9,8 Hz); 7,97 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,8 e 1,4 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,3 (4-OCH<sub>3</sub>), 114,2 (C-2,6), 124,3 (C-α); 124,8 (C-γ); 128,3 (C-2',6');

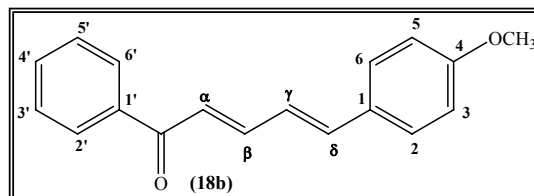
128,5 (C-3',5'); 128,8 (C-3,5); 128,9 (C-1); 132,5 (C-4'); 138,4 (C-1'); 141,8 (C-δ); 145,4

(C-β); 160,6 (C-4); 190,5 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 264 (M<sup>+</sup>, 100), 263 (18), 233 (19), 187 (10), 159 (27), 144 (22),

128 (17), 121 (13), 116 (17), 115 (34), 105 (30), 91 (9), 85 (11), 83 (16), 77 (37), 63 (10),

51 (22).



**(*E,E*)-4-metilcinamilidenoacetofenona (18c);** (56 %); p.f. = 95-96°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O; C, 87,06 %; H, 6,49 %;

Encontrado: C, 86,78 %; H, 6,53 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,37 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 6,95-7,06 (m, 2H, H-γ e δ); 7,07 (d, 1H, H-α, *J* 14,8

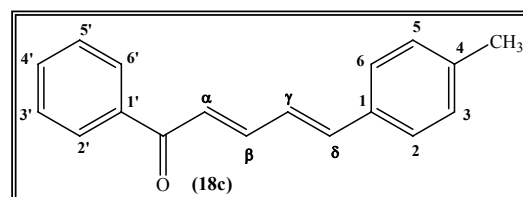
Hz); 7,18 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,1 Hz); 7,40 (d, 2H,

H-2,6, *J* 8,1 Hz); 7,49 (dd, 2H, H-3',5', *J* 8,0 e

7,3 Hz); 7,57 (tt, 1H, H-4', *J* 7,3 e 1,8 Hz); 7,56-

7,68 (m, 1H, H-β); 7,98 (dd, 2H, H-2',6', *J* 8,0 e

1,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 21,4 (4-CH<sub>3</sub>), 124,9 (C-α); 126,0 (C-γ); 127,3 (C-2,6), 128,4 (C-2',6');

128,5 (C-3',5'); 129,6 (C-3,5); 132,6 (C-4'); 133,4 (C-1); 138,3 (C-1'); 139,5 (C-4); 142,1

(C-δ); 145,2 (C-β); 190,6 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 248 (M<sup>+</sup>, 100), 247 (33), 233 (28), 205 (15), 171 (8), 157 (15), 143

(24), 141 (13), 128 (36), 115 (14), 105 (29), 91 (8), 77 (27), 51 (7).

### 6.2.5 Síntese de (*E,E*)-nitrocinamilidenoacetofenonas

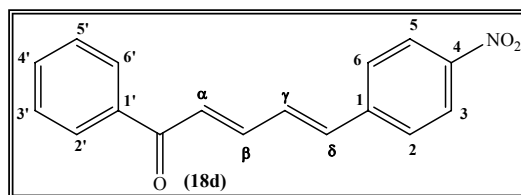
A uma solução de acetofenona apropriadamente substituída (16,6 mmol) em THF seco (80 ml) adicionou-se hidreto de sódio (0,9 g; 36,5 mmol) e deixou-se arrefecer a solução até à temperatura ambiente. Seguidamente adicionou-se o cinamaldeído devidamente substituído (19,9 mmol) em THF seco (50 ml). Deixou-se a reacção durante 12 horas e terminou-se vertendo a mistura sobre água (150 ml) e gelo (100 g) e acidificando ligeiramente a solução com HCl diluído. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano (20 ml) seguindo a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo/diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo foi recrystalizado em etanol.

**(*E,E*)-4-nitrocinamilidenoacetofenona (18d);** (48 %); p.f. = 171-173°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>; C, 73,11 %; H, 4,69 %; N, 5,02 %;

Encontrado: C, 72,93 %; H, 5,03 %; N, 5,18 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 7,05 (d, 1H, H-δ, *J* 15,5 Hz); 7,07-7,21 (m, 1H, H-γ); 7,22 (d, 1H, H-α, *J* 14,9 Hz); 7,51 (dd, 2H, H-3',5', *J* 7,8 e 7,5 Hz); 7,60 (dd, 1H, H-β, *J* 14,9 e 10,7 Hz); 7,61 (t, 1H, H-4', *J* 7,5 Hz); 7,64 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,8 Hz); 7,99 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,24 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 124,2 (C-3,5); 127,7 (C-2,6), 127,8 (C-α); 128,4 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 131,0 (C-γ); 133,0 (C-4'); 137,8 (C-1'); 138,5 (C-δ); 142,3 (C-1); 143,1 (C-β); 147,6 (C-4); 190,1 (C=O);

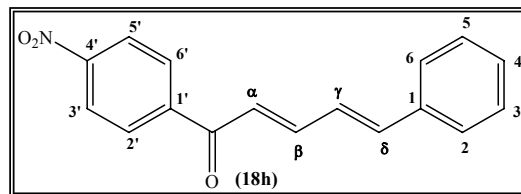
**EM/EI m/z (int. rel.):** 279 (M<sup>+</sup>, 100), 278 (21), 232 (17), 204 (17), 202 (16), 157 (36), 128 (39), 127 (21), 115 (21), 105 (48), 102 (13), 91 (6), 89 (7), 83 (8), 77 (63), 63 (7), 51 (22).

**(*E,E*)-4'-nitrocinaamilidenoacetofenona (18h)**; (52 %); p.f. = 91-93°C;

**Microanálise elementar**: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>; C, 73,11 %; H, 4,69 %; N, 5,02 %;

Encontrado: C, 72,94 %; H, 4,68 %; N, 5,10 %;

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 7,00-7,12 (m, 3H, H-α,γ e δ); 7,35-7,43 (m, 3H, H-3,4,5); 7,52 (dd, 2H, H-2,6, *J* 7,9 e 1,6 Hz); 7,65 (ddd, 1H, H-β, *J* 14,9; 8,5 e 1,9 Hz); 8,10 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz); 8,34 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C**: δ = 123,8 (C-3',5'); 124,4 (C-α); 126,4 (C-γ); 127,5 (C-2,6); 128,9 (C-3,5); 129,3 (C-2',6'); 129,7 (C-4); 135,7 (C-1); 143,1 (C-1'); 143,6 (C-δ); 146,8 (C-β); 149,9 (C-4'); 188,9 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 279 (M<sup>+</sup>, 100), 278 (35), 233 (10), 232 (19), 215 (10), 203 (15), 202 (30), 178 (7), 157 (16), 156 (8), 150 (13), 129 (51), 128 (46), 127 (25), 115 (16), 104 (18), 102 (10), 91 (11), 83 (8), 77 (19), 76 (21), 63 (13), 51 (15).

## 6.2.6 Síntese de (*E*)-2-estirilcromonas

### 6.2.6.1 Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona (2 ml, 16,6 mmol) em 50 ml de piridina seca, adicionou-se cloreto de cinamoílo comercial (24,9 mmol), ou gerado *in situ* a partir do ácido cinâmico (19,9 mmol) e cloreto de fosforilo (4,6 ml; 49,8 mmol), e a mistura reaccional foi deixada com agitação e cujas condições de tempo e temperatura variam consoante o tipo de composto em causa. Depois da reacção terminar (controlo por tlc), verteu-se a mistural reaccional sobre água (100 ml) e gelo (50 g) e ajustou-se o pH (inferior a 4) com ácido clorídrico diluído. O precipitado formado foi filtrado e dissolvido em clorofórmio. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3). Após a evaporação do solvente, o resíduo foi recristalizado em etanol, fornecendo as acetofenonas monocinamoíladadas (**24a-e**) em bons rendimentos: [(**24a**) 97 %, (**24b**) 72 %, (**24c**) 52 %, (**24d**) 60 %, (**24e**) 97 %].

### 6.2.6.2 Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas

A uma solução de acetofenona monocinamoilada apropriadamente substituída (5,0 mmol) em DMSO (30 ml) adicionou-se hidróxido de potássio recentemente moído (1,4 g; 25,0 mmol). A reacção foi mantida em agitação, à temperatura ambiente, protegida da humidade com sílica gel durante cerca de 2 horas. Após este período, verte-se a mistura reaccional sobre água (100 ml) e gelo (50 g) e acidificaram-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (100 ml) e lavado com água (2 x 100 ml). Passou-se a fase orgânica por sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente até à secura. O resíduo foi recristalizado em etanol, dando origem às 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas desejadas (**25a-e**) com bons rendimentos [(**25a**) 82 %, (**25b**) 90%, (**25c**) 95 %, (**25d**) 89 %, (**25e**) 59 %].

### 6.2.6.3 Síntese de (*E*)-2-estirilcromonas

A uma solução de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona devidamente substituída (5,0 mmol) em DMSO (30 ml), adicionou-se-lhe ácido *p*-toluenossulfónico (0,5g; 2,5 mmol). A reacção foi mantida em agitação vigorosa, a 90°C, sob atmosfera de azoto e durante 2 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (100 ml) e gelo (80 g). O sólido então formado foi removido por filtração, dissolvido em clorofórmio (100 ml) e lavado com água (2 x 100 ml). O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente o diclorometano. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em etanol, obtendo-se as (*E*)-2-estirilcromonas em bons rendimentos: [(**26a**) 61 %, (**26b**) 99 %, (**26c**) 94 %, (**26d**) 89 %, (**26e**) 91 %].

## 6.2.7 Síntese de (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas

### 6.2.7.1 Síntese de 2'-cinamoíloxi-6'-hidroxiacetofenonas

A uma solução de 2',6'-di-hidroxiacetofenona (2 g, 13,2 mmol) em diclorometano (80 ml) adicionou-se o ácido cinâmico adequado (15,8 mmol), a 4-pirrolidinopiridina (0,2 g; 1,32 mmol) e a *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida (2,8 g; 13,2 mmol). A mistura reaccional manteve-se em agitação, à temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos. Após este período, filtrou-se o sólido e lavou-se bem com diclorometano (3 x 50 ml). O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura diclorometano/éter de petróleo (7:3). Após a evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol, fornecendo as acetofenonas monocimanoiladas em bons rendimentos: [(**24f**) 80 %, (**24g**) 81 %, (**24h**) 80 %, (**24i**) 90 %, (**24j**) 89 %].

### 6.2.7.2 Síntese de (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas

A uma solução de 2'-cinamoíloxi-6'-hidroxiacetofenona (6,0 mmol) devidamente substituída, em DMSO (60 ml) adicionou-se hidróxido de potássio (1,3 g; 24,0 mmol). A mistura reaccional foi agitada durante cerca de 4 horas, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. Após este período verteu-se a mistura sobre água e gelo, o pH foi ajustado a 3 com ácido clorídrico e o sólido formado foi removido por filtração. O sólido então obtido foi dissolvido em clorofórmio (30 ml), sendo a solução obtida lavada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (2 x 30 ml). O resíduo obtido após evaporação do solvente, foi dissolvido em DMSO (30 ml), e adicionou-se-lhe iodo (6 mg por cada 100 mg de resíduo). Aqueceu-se a mistura a 100°C, durante cerca de 1 hora. Após este período verteu-se a mistura sobre água (100 ml) e gelo (80 g), o pH foi ajustado a 3 com ácido clorídrico e o sólido formado foi removido por filtração. O sólido então obtido foi dissolvido em clorofórmio (30 ml) e lavado com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (2 x 30 ml). O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando o diclorometano como eluente. Após a evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol, fornecendo as (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas em rendimentos moderados: [(**26f**) 30 %, (**26g**) 53 %, (**26h**) 34 %, (**26i**) 79 %, (**26j**) 24 %].

**(E)-2-estirilcromona (26a)**p.f. 132-133°C (Lit.<sup>26</sup> 131-133°C)**(E)-4'-cloro-2-estirilcromona (26b)**p.f. 180-182°C (Lit.<sup>26</sup> 181-183°C)**(E)-4'-metoxi-2-estirilcromona (26c)**p.f. 134-135°C (Lit.<sup>156</sup> 137-138°C)**(E)-4'-metil-2-estirilcromona (26d)**p.f. 157-158°C (Lit.<sup>156</sup> 159-160°C)**(E)-4'-nitro-2-estirilcromona (26e)**p.f. 282-284 °C (Lit.<sup>157</sup> 284-286°C)**(E)-5-hidroxi-2-estirilcromona (26f)**p.f. 170-171°C (Lit.<sup>158</sup> 171-173°C)**(E)-4'-cloro-5-hidroxi-2-estirilcromona****(26g)** p.f. 203-204°C (Lit.<sup>139</sup> 204-206°C)**(E)-5-hidroxi-4'-metoxi-2-estiril-****cromona (26h)** p.f. 187-188°C (Lit.<sup>139</sup> 191-193°C)**(E)-5-hidroxi-4'-metil-2-estirilcromona****(26i)** p.f. 215-216°C (Lit.<sup>139</sup> 217-219°C)**(E)-5-hidroxi-4'-nitro-2-estirilcromona****(26j)** p.f. 276-277 °C (Lit.<sup>159</sup> 273-275°C)

## 6.3 Métodos de síntese de epóxidos

### 6.3.1 Epoxidação de (E)-calconas / (E)-2'-hidroxicalconas

#### 6.3.1.1 Sem catalisador

##### 6.3.1.1.1 Utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante

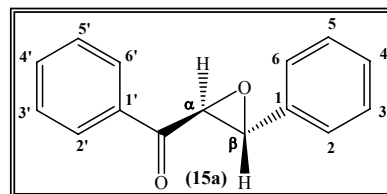
A solução de (E)-calcona (**14a-e**) / (E)-2'-hidroxicalcona (**14f-j**) apropriada (0,5 mmol) em metanol (5 ml) adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 2,5 % (1ml; 0,6 mmol). De seguida, adicionou-se uma solução de peróxido de hidrogénio a 30 % (0,5 ml; 15 mmol) e a mistura reaccional foi deixada com agitação, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Após este período, colocou-se a mistura reaccional em água (30 ml) e gelo (20 g) e ajustou-se o pH (inferior a 4) com ácido clorídrico diluído. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (10 ml) e lavado com água (2 x 10 ml). Concentrou-se a mistura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3). Após a evaporação do solvente, o resíduo foi recristalizado em etanol, fornecendo os *trans*-epóxidos de calconas, (**15a-e**) / 3-hidroxiflavonas (**16f-j**) em bons rendimentos.

**trans-1,3-difenil-2,3-epoxi-1-propanona (15a);** (78 %); p.f. = 82-84°C (Lit.<sup>160</sup> 88-89°C);

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>; C, 80,34 %; H, 5,39 %;

Encontrado: C, 80,86 %; H, 5,44 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 4,08 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,9 Hz); 4,31 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,9 Hz); 7,35-7,44 (m, 5H, H-2,3,4,5,6); 7,49 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  7,8 e 7,3 Hz); 7,63 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,3 e 1,3 Hz); 8,02 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  7,8 e 1,3 Hz);

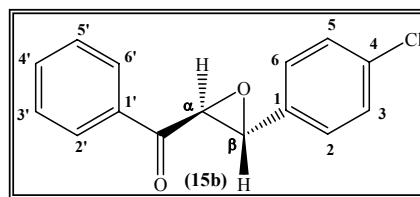


**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 59,4 (C- $\beta$ ); 61,0 (C- $\alpha$ ); 125,7 (C-2,6); 128,3 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 128,8 (C-3,5); 129,0 (C-4); 133,8 (C-4'); 135,39 (C-1); 135,40 (C-1'); 193,0 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 224 (M<sup>+</sup>, 27), 195 (4), 167 (10), 118 (5), 106 (12), 105 (100), 91 (19), 90 (24), 89 (26), 77 (69), 65 (10), 63 (12), 57 (4), 51 (31).

**trans-3-(4-clorofenil)-2,3-epoxi-1-fenil-1-propanona (15b);** (76 %); p.f. = 90-92°C;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 4,06 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,8 Hz); 4,26 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,8 Hz); 7,31 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,6 Hz); 7,39 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,6 Hz); 7,50 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  8,0 e 7,5 Hz); 7,64 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,5 e 1,4 Hz); 8,00 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  8,0 e 1,4 Hz);

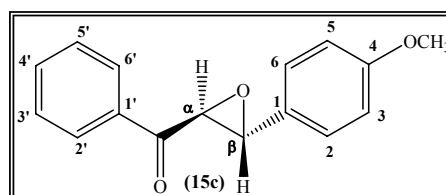


**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 58,7 (C- $\beta$ ); 60,9 (C- $\alpha$ ); 127,1 (C-2,6); 128,3 (C-2',6'); 128,9 (C-3',5'); 129,0 (C-3,5); 134,0 (C-1); 134,1 (C-4'); 134,9 (C-4); 135,3 (C-1'); 192,7 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 258 (M<sup>+</sup>, 23), 243 (12), 194 (3), 165 (5), 139 (6), 125 (13), 111 (4), 106 (13), 105 (100), 90 (16), 89 (24), 85 (11), 83 (16), 77 (51), 63 (8), 51 (17).

**trans-2,3-epoxi-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-1-propanona (15c);** (56 %); p.f. = 76-78°C (Lit.<sup>160</sup> 82-83°C);

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,83 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 4,04 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,8 Hz); 4,59 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,8 Hz); 6,99 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,8 Hz); 7,40 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,8 Hz); 7,56 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  7,3 e 7,1 Hz); 7,69 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,1 e 1,5 Hz); 8,06 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  7,3 e 1,5 Hz);

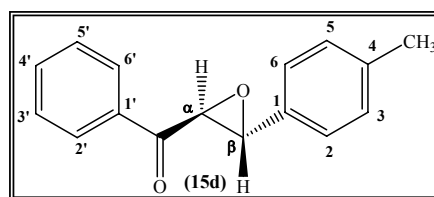


**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,3 (4-OCH<sub>3</sub>); 59,3 (C- $\alpha$ ); 60,9 (C- $\beta$ ); 114,6 (C-3,5); 128,0 (C-2,6); 128,4 (C-1); 128,7 (C-2',6'); 129,4 (C-3',5'); 134,2 (C-4'); 136,4 (C-1'); 160,9 (C-4); 193,4 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 254 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 41), 238 (6), 225 (7), 197 (8), 149 (11), 136 (22), 135 (45), 121 (83), 105 (100), 91 (16), 87 (17), 85 (71), 83 (97), 77 (63), 63 (11), 51 (26).

***trans*-2,3-epoxi-1-fenil-3-(4-metilfenil)-1-propanona (15d);** (66 %); p.f. = 73-74°C (Lit.<sup>89</sup> 75-77°C);

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 2,37 (s, 4-CH<sub>3</sub>); 4,04 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,9 Hz); 4,30 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,9 Hz); 7,21 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,2 Hz); 7,27 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,2 Hz); 7,48 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  7,9 e 7,4 Hz); 7,61 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,4 e 1,5 Hz); 8,00 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  7,9 e 1,5 Hz);

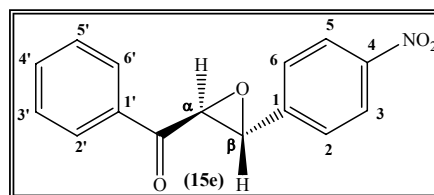


**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 21,2 (4-CH<sub>3</sub>); 59,4 (C- $\beta$ ); 61,0 (C- $\alpha$ ); 125,7 (C-2,6); 128,3 (C-2',6'); 128,8 (C-3',5'); 129,4 (C-3,5); 132,4 (C-1); 133,9 (C-4'); 135,4 (C-1'); 139,0 (C-4); 193,2 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 238 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 33), 105 (100), 103 (12), 91 (9), 78 (13), 77 (48), 65 (6), 63 (6), 51 (15).

***trans*-2,3-epoxi-1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1-propanona (15e);** (68 %); p.f. = 143-145°C (Lit.<sup>89</sup> 148-150°C);

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 4,21 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,8 Hz); 4,29 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,8 Hz); 7,52 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  8,0 e 7,8 Hz); 7,56 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,8 Hz); 7,66 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,8 e 1,4 Hz); 8,01 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  8,0 e 1,4 Hz); 8,28 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,8 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 58,0 (C- $\beta$ ); 60,8 (C- $\alpha$ ); 124,1 (C-3,5); 126,6 (C-2,6); 128,4 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 134,4 (C-4'); 135,1 (C-1'); 142,7 (C-1); 148,3 (C-4); 192,0 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 269 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 36), 240 (2), 212 (3), 194 (3), 165 (5), 147 (3), 118 (2), 106 (15), 105 (100), 90 (18), 89 (17), 83 (3), 78 (8), 77 (48), 63 (11), 51 (17).

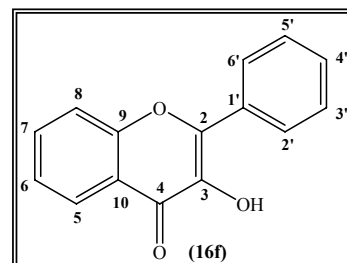


**3-hidroxiavona (16f);** (68 %); p.f. = 174-175°C (Lit.<sup>161</sup> 168-170°C);

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>; C, 75,62 %; H, 4,23 %;

Encontrado: C, 75,68 %; H, 4,20 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 7,02 (s largo, 1H, 3-OH); 7,43 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,8; 7,6 e 0,8 Hz); 7,50 (tt, 1H, H-4', *J* 7,4 e 1,4 Hz); 7,55 (dd, 2H, H-3',5', *J* 8,1 e 7,4 Hz); 7,61 (dd, 1H, H-8, *J* 8,1 e 0,6 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,1; 7,6 e 1,7 Hz); 8,26 (dd, 1H, H-5, *J* 7,8 e 1,7 Hz); 8,27 (dd, 2H, H-2',6', *J* 8,1 e 1,4 Hz);

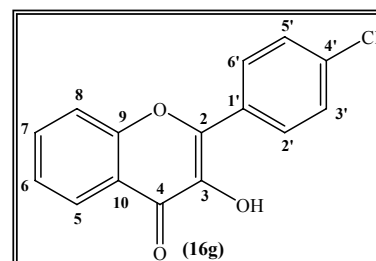


**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 118,3 (C-8); 120,6 (C-10); 124,5 (C-6); 125,5 (C-5); 127,7 (C-2',6'); 128,6 (C-3',5'); 130,2 (C-4'); 131,0 (C-1'); 133,6 (C-7); 138,4 (C-3); 144,9 (C-2); 155,4 (C-9); 173,5 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 238 (M<sup>+</sup>, 100), 237 (79), 210 (16), 209 (8), 181 (29), 152 (14), 121 (7), 119 (9), 105 (21), 93 (9), 89 (11), 77 (28), 76 (13), 63 (11), 51 (16).

**4'-cloro-3-hidroxiavona (16g);** (75 %); p.f. = 210-212°C (Lit.<sup>161</sup> 203-205°C);

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 7,07 (s largo, 1H, 3-OH); 7,43 (dd, 1H, H-6, *J* 7,9 e 7,6 Hz); 7,51 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,7 Hz); 7,59 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz); 7,73 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,1; 7,6 e 1,8 Hz); 8,22 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,7 Hz); 8,26 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9 e 1,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 118,3 (C-8); 120,6 (C-10); 124,7 (C-6); 125,5 (C-5); 129,0 (C-3',5'); 129,2 (C-2',6'); 129,5 (C-4'); 133,9 (C-7); 136,2 (C-1'); 138,5 (C-3); 143,8 (C-2); 155,4 (C-9); 173,4 (C-4);

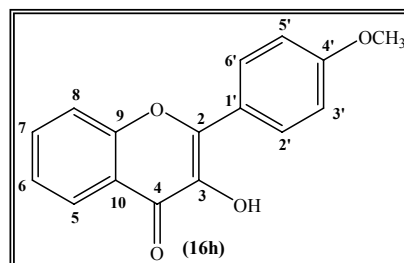
**EM/EI m/z (int. rel.):** 272 (M<sup>+</sup>, 100), 271 (57), 244 (8), 243 (3), 237 (12), 215 (7), 209 (24), 181 (19), 152 (22), 139 (10), 121 (8), 118 (10), 111 (17), 105 (8), 104 (10), 92 (12), 89 (12), 77 (12), 76 (20), 75 (16), 63 (13), 51 (11).

**3-hidroxi-4'-metoxiflavona (16h);** (84 %); p.f. = 248-250°C (Lit.<sup>161</sup> 231-232 °C);

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>; C, 71,64 %; H, 4,51 %;

Encontrado: C, 71,20 %, H, 4,71 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,77 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 7,06 (d, 2H, H-3',5', *J* 9,0 Hz); 7,38 (s, 1H, 3-OH); 7,43 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,8; 7,6 e 0,8 Hz); 7,60 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz); 7,71 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,1; 7,6 e 1,6 Hz); 8,21 (dd, 1H, H-5, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,26 (d, 2H, H-2',6', *J* 9,0 Hz);

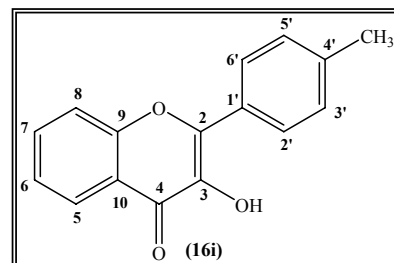


**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 114,2 (C-3',5'); 118,2 (C-8); 121,1 (C-10); 123,8 (C-1'); 124,6 (C-6); 125,3 (C-5); 129,8 (C-2',6'); 133,5 (C-7); 138,0 (C-3); 146,4 (C-2); 155,4 (C-9); 161,4 (C-4'); 173,6 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 268 (M<sup>+</sup>, 100), 267 (33), 253 (24), 239 (7), 225 (13), 211 (6), 197 (18), 181 (5), 168 (4), 148 (4), 140 (6), 135 (7), 121 (9), 115 (6), 105 (7), 92 (12) 77 (14), 76 (11), 63 (9), 51 (10).

**3-hidroxi-4'-metilflavona (16i);** (83 %); p.f. = 204-205°C (Lit.<sup>92</sup> 195-197°C);

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz):**  $\delta$  = 2,43 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>); 7,07 (s largo, 1H, 3-OH); 7,33 (d, 2H, H-3',5', *J* 7,8 Hz); 7,40 (dd, 1H, H-6, *J* 7,7 e 7,6 Hz); 7,57 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz); 7,69 (dd, 1H, H-7, *J* 8,1 e 7,6 Hz); 8,15 (d, 2H, H-2',6', *J* 7,8 Hz); 8,24 (d, 1H, H-5, *J* 7,7 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz):**  $\delta$  = 21,5 (4'-CH<sub>3</sub>); 118,2 (C-8); 120,6 (C-10); 124,4 (C-6); 125,4 (C-5); 127,7 (C-2',6'); 128,2 (C-1'); 129,3 (C-3',5'); 133,4 (C-7); 138,1 (C-3); 140,6 (C-4'); 145,3 (C-2); 155,3 (C-9); 173,3 (C-4);

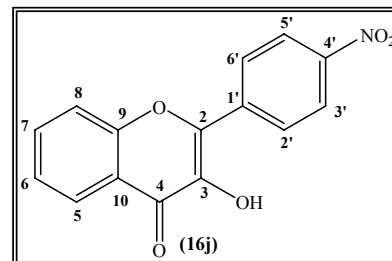
**EM/EI m/z (int. rel.):** 252 (M<sup>+</sup>, 100), 251 (62), 237 (27), 224 (9), 223 (6), 209 (9), 195 (8), 181 (15), 165 (7), 152 (9), 125 (10), 121 (5), 119 (7), 105 (4), 103 (6), 91 (16) 77 (13), 76 (9), 65 (13), 63 (8), 51 (9).

**3-hidroxi-4'-nitroflavona (16j)**; (57 %); p.f. = 277-280°C;

**Microanálise elementar**: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>; C, 63,61 %; H, 3,20 %; N, 4,95 %;

Encontrado: C, 63,38 %; H, 3,30 %; N, 4,75 %;

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 7,49 (dd, 1H, H-6, *J* 7,6 e 7,5 Hz); 7,77 (d, 1H, H-8, *J* 7,9 Hz); 7,84 (ddd, 1H, H-7, *J* 7,9; 7,5 e 1,3 Hz); 8,12 (dd, 1H, H-5, *J* 7,6 e 1,3 Hz); 8,39 (d, 2H, H-3',5', *J* 9,0 Hz); 8,48 (d, 2H, H-2',6', *J* 9,0 Hz); 10,33 (s, 1H, 3-OH);



**RMN <sup>13</sup>C**: δ = 118,5 (C-8); 121,2 (C-10); 123,7 (C-3',5'); 124,8 (C-6); 124,9 (C-5); 128,6 (C-2',6'); 134,3 (C-7); 137,6 (C-1'); 140,8 (C-3); 142,5 (C-2); 147,3 (C-4'); 154,7 (C-9); 173,3 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 283 (M<sup>+</sup>, 100), 282 (20), 253 (11), 237 (39), 236 (21), 208 (9), 197 (6), 181 (10), 152 (20), 121 (5), 105 (9), 92 (10), 77 (15), 76 (19), 63 (11), 51 (8).

### 6.3.1.2 Utilizando o complexo de salen Mn(III) como catalisador

#### 6.3.1.2.1 Utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante

Dissolveu-se a (*E*)-calcona (**14a-e**) / (*E*)-2'-hidroxicalcona (**14f-j**) adequadamente substituída (0,5 mmol) numa mistura de diclorometano / metanol (1:1) (3 ml) e adicionou-se o catalisador de salen Mn(III) [cloreto de *N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexanodiaminomanganês(III)] (15,9 mg; 0,025 mmol), 1-metil-imidazol (27,8 µl; 0,35 mmol) e uma solução de peróxido de hidrogénio a 30% (0,5 ml; 15 mmol). A reacção foi mantida em agitação, a 40°C e durante cerca de 4 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (20 ml) e gelo (10 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano (20 ml) e lavou-se com água (2 x 20 ml). Concentrou-se a fase orgânica, o resíduo foi purificado por cromatografia em placa de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3) e recolheram-se duas fracções: uma de maior *R<sub>f</sub>*, correspondendo à (*E*)-calcona (**14a-e**) / (*E*)-2'-hidroxicalcona (**14f-j**) de partida e outra de menor *R<sub>f</sub>*, correspondendo ao *trans*-epóxido da calcona, (**15a-e**) / *trans*-3-hidroxiflavanona (**16f-j**) pretendidas. Os epóxidos de calconas, (**15a-e**) / 3-

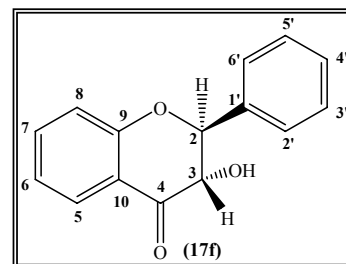
hidroxiflavanonas (**16f-j**) foram recristalizadas em etanol e obtidos em rendimentos moderados.

A caracterização estrutural dos *trans*-epóxidos de calconas, (**15a-e**) estão descritas na secção 5.3.1.1.1. e os rendimentos obtidos por este método são os que se seguem: [(**15a**) 25 %, (**15b**) 16 %, (**15c**) 21 %, (**15d**) 24 %, (**15e**) 31 %].

*trans*-3-hidroxiflavanona (**17f**); (9 %); p.f. = 162-165°C; (Lit.<sup>162</sup> 188-191°C);

**EMAR (EI):** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 240,0786; encontrado, 240,0794;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,67 (d, 1H, 3-OH, *J* 1,8 Hz); 4,65 (dd, 1H, H-3, *J* 12,4 e 1,8 Hz); 5,15 (d, 1H, H-2, *J* 12,4 Hz); 7,06 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz); 7,12 (t, 1H, H-6, *J* 7,8 Hz); 7,44-7,52 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,57 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,1; 7,8 e 1,8 Hz); 7,60 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,8 e 1,8 Hz); 7,94 (dd, 1H, H-5, *J* 7,6 e 1,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 73,6 (C-3); 83,9 (C-2); 118,2 (C-8); 118,5 (C-10); 122,1 (C-6); 127,3 (C-5); 127,5 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 129,4 (C-4'); 136,3 (C-1'); 137,0 (C-7); 161,7 (C-9); 194,2 (C-4);

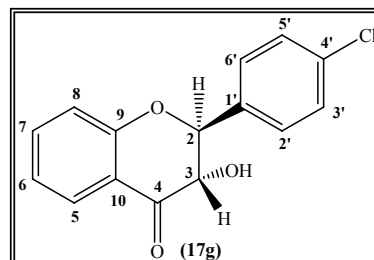
**EM/EI m/z (int. rel.):** 240 (M<sup>+</sup>, 43), 211 (81), 133 (51), 121 (100), 120 (51), 92 (45), 91 (80), 77 (34), 65 (30), 63 (24), 51 (19).

*trans*-4'-cloro-3-hidroxiflavanona (**17g**); (8 %); p.f. = 139-141°C;

**EMAR (EI):** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 274,0397; encontrado, 274,0399;

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>11</sub><sup>37</sup>ClO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 276,0367; encontrado, 276,0370;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,70 (d, 1H, 3-OH, *J* 1,8 Hz); 4,57 (dd, 1H, H-3, *J* 12,3 e 1,8 Hz); 5,13 (d, 1H, H-2, *J* 12,3 Hz); 7,06 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz); 7,13 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,7; 7,6 e 0,9 Hz); 7,45 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,5 Hz); 7,54 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,5 Hz); 7,58 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,1; 7,6 e 1,6 Hz); 7,93 (dd, 1H, H-5, *J* 7,7 e 1,6 Hz);



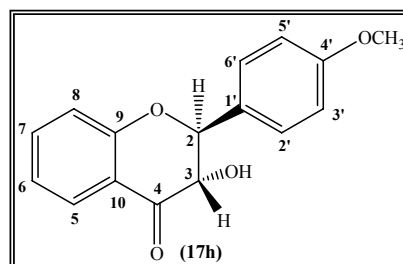
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 73,6 (C-3); 83,0 (C-2); 118,1 (C-8); 118,4 (C-10); 122,3 (C-6); 127,3 (C-5); 128,8 (C-2',6'); 128,8 (C-3',5'); 134,8 (C-1'); 135,1 (C-4'); 137,0 (C-7); 161,5 (C-9); 193,9 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 274 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 33), 245 (65), 154 (31), 141 (16), 133 (55), 125 (31), 121 (100), 105 (14), 92 (18), 91 (15), 77 (25), 65 (19), 63 (16), 51 (13).

**trans-3-hidroxi-4'-metoxiflavanona (17h);** (28 %); p.f. = 171-173°C (Lit.<sup>162</sup> 166-170°C);

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$  [ $\text{M}^{+\bullet}$ ]: calculado, 270,0892; encontrado, 270,0898;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,68 (s, 1H, 3-OH); 3,85 (s, 1H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,65 (d, 1H, H-3,  $J$  12,4 Hz); 5,10 (d, 1H, H-2,  $J$  12,4 Hz); 7,00 (d, 2H, H-3',5'  $J$  8,8 Hz); 7,04 (dd, 1H, H-8,  $J$  8,0 e 0,8 Hz); 7,11 (dt, 1H, H-6,  $J$  7,7 e 0,8 Hz); 7,52 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,56 (ddd, 1H, H-7,  $J$  8,0; 7,7 e 1,6 Hz); 7,93 (dd, 1H, H-5,  $J$  7,7 e 1,6 Hz);



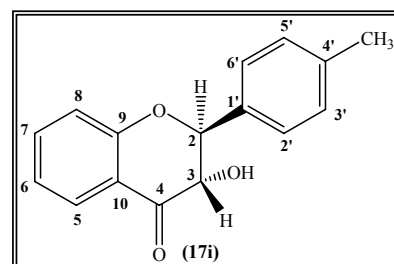
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,3 (4'-OCH<sub>3</sub>), 73,5 (C-3); 83,6 (C-2); 114,2 (C-3',5'); 118,1 (C-8); 118,5 (C-10); 122,0 (C-6); 127,3 (C-5); 128,3 (C-1'); 128,9 (C-2',6'); 136,9 (C-7); 160,3 (C-4'); 161,7 (C-9); 194,4 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 270 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 47), 241 (44), 213 (8), 150 (71), 135 (20), 133 (28), 121 (100), 107 (11), 105 (8), 92 (17), 77 (29), 65 (11), 63 (11), 51 (11).

**trans-3-hidroxi-4'-metilflavanona (17i);** (16 %); p.f. = 162-165°C (Lit.<sup>162</sup> 174-176°C);

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$  [ $\text{M}^{+\bullet}$ ]: calculado, 254,0943; encontrado, 254,0945;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 2,40 (s, 4'-CH<sub>3</sub>); 3,65 (d, 1H, 3-OH,  $J$  1,6 Hz); 4,65 (dd, 1H, H-3,  $J$  12,4 e 1,6 Hz); 5,11 (d, 1H, H-2,  $J$  12,4 Hz); 7,04 (d, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,11 (dt, 1H, H-6,  $J$  7,6 e 0,8 Hz); 7,28 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,1 Hz); 7,48 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,1 Hz); 7,55 (ddd, 1H, H-7,  $J$  8,0; 7,6 e 1,7 Hz); 7,92 (dd, 1H, H-5,  $J$  7,6 e 1,7 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 21,3 (4'-CH<sub>3</sub>); 73,6 (C-3); 83,8 (C-2); 118,1 (C-8); 118,5 (C-10); 122,0 (C-6); 127,3 (C-5); 127,5 (C-2',6'); 129,4 (C-3',5'); 133,2 (C-1'); 136,9 (C-7); 139,3 (C-4'); 161,8 (C-9); 194,3 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 254 ( $M^{+}$ , 47), 225 (76), 219 (4), 197 (5), 181 (4), 134 (55), 133 (58), 121 (100), 105 (52), 91 (20), 77 (25), 65 (14), 63 (12), 51 (10).

#### 6.3.1.2.2 Utilizando o iodosilbenzeno como oxidante

A solução de (*E*)-calcona (**14a-e**) / (*E*)-2'-hidroxicalcona (**14f-j**) devidamente substituída (0,5 mmol) em acetonitrilo (3 ml), adicionou-se catalisador de salen Mn(III) (15,9 mg; 0,025 mmol) e *N*-óxido de piridíneo (23,8 mg ; 0,25 mmol). Seguidamente adicionou-se iodosilbenzeno (0,22 g; 1,0 mmol) e a mistura reaccional foi deixada com agitação, à temperatura ambiente, durante cerca de 4 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (20 ml) e gelo (10 g). O sólido então formado foi removido por filtração, dissolvido em diclorometano (20 ml) e lavado com água (2 x 20 ml). Concentrou-se a fase orgânica e o resíduo foi purificado por cromatografia em placa de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3) e recolheu-se duas fracções: uma de maior *R<sub>f</sub>*, correspondendo à (*E*)-calcona (**14a-e**) / (*E*)-2'-hidroxicalconas (**14f-j**) de partida e outra de menor *R<sub>f</sub>*, correspondendo ao *trans*-epóxido de calcona, (**15a-e**) / *trans*-3-hidroxi flavanona (**17f-i**) pretendidas. Os epóxidos de calconas, (**15a-e**) foram recristalizadas em etanol e obtidas em rendimentos moderados enquanto as 3-hidroxi flavanonas (**17f-i**) foram obtidas em rendimentos muito baixos.

A caracterização estrutural dos *trans*-epóxidos de calconas, (**15a-e**) está descrita na secção 5.3.1.1.1. e os rendimentos obtidos por este método são os que se seguem: [(**15a**) 62 %, (**15b**) 23 %, (**15c**) 12 %, (**15d**) 31 %, (**15e**) 55 %].

A caracterização estrutural das *trans*-3-hidroxi flavanonas (**17f-i**) está descrita na secção 5.3.1.2.1. e os rendimentos obtidos por este método apresentam-se de seguida: [(**17f**) 2 %, (**17g**) 3 %, (**17h**) 8 %, (**17i**) 2 %].

### 6.3.2 Epoxidação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

#### 6.3.2.1.1 Utilizando o peróxido de hidrogénio como oxidante

Dissolveu-se a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a-j**) adequadamente substituída (0,5 mmol) numa mistura de diclorometano / metanol (1:1) (3 ml) e adicionou-se catalisador de salen Mn(III) [cloreto de *N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexanodiamino-mangânês(III)] (15,9 mg; 0,025 mmol), 1-metil-imidazol (27,8  $\mu$ l; 0,35 mmol) e uma solução de peróxido de hidrogénio a 30% (0,2 ml; 5 mmol). A reacção foi mantida em agitação, a 40°C e durante cerca de 4 horas. Após este período, a mistura reaccional foi dissolvida em diclorometano (10 ml) e lavada com água (2 x 10 ml). Concentrou-se o resíduo e este foi purificado por cromatografia em placa de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3) e recolheu-se várias fracções: a de maior *R<sub>f</sub>*, correspondendo à (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a-j**) de partida; a de *R<sub>f</sub>* intermédio correspondente ao  $\gamma,\delta$ -monoepóxido (**20a,c-g,i,j**) e as restantes variam consoante a substituição do composto de partida. As fracções foram retiradas, concentradas, secas e obtidas em rendimentos moderados.

(*E,4R\*,5R\**)-4,5-epoxi-1,5-difenil-2-penteno-1-ona (**20a**); (21 %); p.f. = 68-70°C;

EMAR (EI): C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 250,0994; encontrado, 250,0986;

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 3,61 (dd, 1H, H- $\gamma$ , *J* 6,6 e 1,8 Hz);

3,89 (d, 1H, H- $\delta$ , *J* 1,8 Hz); 6,95 (dd, 1H, H- $\beta$ , *J* 15,4

e 6,6 Hz); 7,28 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 15,4 Hz); 7,28-7,42

(m, 5H, H-2,3,4,5,6); 7,50 (dd, 2H, H-3',5', *J* 7,6 e

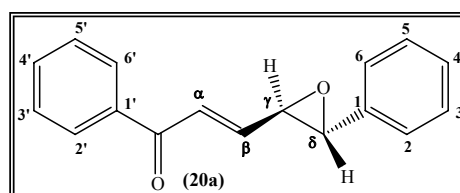
7,4 Hz); 7,60 (tt, 1H, H-4', *J* 7,4 e 1,6 Hz); 7,97 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,6 e 1,6Hz);

RMN <sup>13</sup>C:  $\delta$  = 61,2 (C- $\gamma$ ); 61,5 (C- $\delta$ ); 125,5 (C-2,6); 127,2 (C- $\alpha$ ); 128,6 (C-2',6'); 128,66

(C-3,4,5); 128,69 (C-3,5'); 133,2 (C-4'); 136,1 (C-1); 137,3 (C-1'); 143,5 (C- $\beta$ ); 189,5

(C=O);

EM/EI *m/z* (int. rel.): 250 (M<sup>+</sup>, 3), 234 (1), 221 (4), 159 (2), 145 (21), 144 (100), 115 (45), 105 (32), 89 (13), 77 (39), 63 (6), 51 (19).



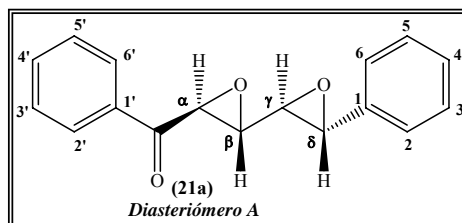
**2,3:4,5-diepoxi-1,5-difenil-1-pentanona (21a);** (10 %); Óleo amarelo;

**Mistura de diastereómeros (42:58) de 2,3:4,5-diepoxi-1,5-difenil-1-pentanona**

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 266,0943; encontrado, 266,0937;

**Diastereómero A: (2R\*,3S\*,4R\*,5S\*)-2,3:4,5-diepoxi-1,5-difenil-1-pentanona**

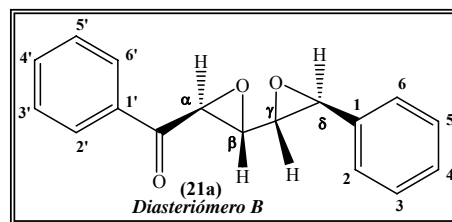
**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,18 (dd, 1H, H-γ, *J* 4,6 e 1,9 Hz); 3,35 (dd, 1H, H-β, *J* 4,6 e 1,9 Hz); 3,93 (d, 1H, H-δ, *J* 1,9 Hz); 4,34 (d, 1H, H-α, *J* 1,9 Hz); 7,26-7,39 (m, 5H, H-2,3,4,5,6); 7,52 (t, 2H, H-3',5', *J* 7,4 Hz); 7,65 (t, 1H, H-4', *J* 7,4 Hz); 8,05 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,4 e 1,2 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 54,7 (C-α); 57,3 (C-δ); 57,7 (C-β); 59,8 (C-γ); 125,66 (C-2,6); 128,4 (C-2',6'); 128,69 (C-3,5); 128,80 (C-4); 128,99 (C-3',5'); 134,2 (C-4'); 135,3 (C-1'); 135,5 (C-1); 193,1 (C=O);

**Diastereómero B: (2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-2,3:4,5-diepoxi-1,5-difenil-1-pentanona**

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,28 (dd, 1H, H-γ, *J* 3,0 e 2,0 Hz); 3,46 (dd, 1H, H-β, *J* 3,0 e 2,0 Hz); 3,96 (d, 1H, H-δ, *J* 2,0 Hz); 4,36 (d, 1H, H-α, *J* 2,0 Hz); 7,26-7,39 (m, 5H, H-2,3,4,5,6); 7,52 (t, 2H, H-3',5', *J* 7,4 Hz); 7,65 (t, 1H, H-4', *J* 7,4 Hz); 8,05 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,4 e 1,2 Hz);



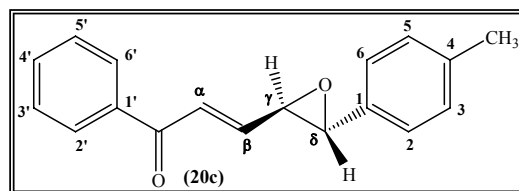
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 54,2 (C-α); 56,3 (C-δ); 56,5 (C-β); 58,8 (C-γ); 125,70 (C-2,6); 128,5 (C-2',6'); 128,69 (C-3,5); 128,74 (C-4); 128,96 (C-3',5'); 134,2 (C-4'); 135,3 (C-1'); 135,8 (C-1); 193,3 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 266 (M<sup>+</sup>, <1), 250 (1), 237 (2), 207 (5), 174 (4), 161 (25), 147 (12), 131 (11), 115 (13), 105 (100, 91 (62), 89 (12), 79 (13), 77 (68), 65 (6), 63 (7), 51 (23).

**(E,4R\*,5R\*)-4,5-epoxi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-2-penteno-1-ona (20c);** (13 %); p.f. = 101-102°C;

**EMAR (EI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 264,1150; encontrado, 264,1144;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,36 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 3,59 (ddd, 1H, H-γ, *J* 6,4 e 1,8 e 0,6 Hz); 3,86 (d, 1H, H-δ, *J* 1,8 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-β, *J* 15,4 e 6,4 Hz);





7,19 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,6 Hz); 7,21 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,6 Hz); 7,27 (dd, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,4 e 0,6 Hz); 7,49 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  8,0 e 7,5 Hz); 7,59 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,5 e 1,4 Hz); 7,97 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  8,0 e 1,4 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 21,2 (4-CH<sub>3</sub>); 61,1 (C- $\gamma$ ); 61,6 (C- $\delta$ ); 125,5 (C-2,6); 127,0 (C- $\alpha$ ); 128,6 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 129,3 (C-3,5); 133,0 (C-1); 133,1 (C-4'); 137,3 (C-1'); 138,6 (C-4); 143,7 (C- $\beta$ ); 189,5 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 264 (M<sup>+</sup>, 1), 248 (1), 235 (4), 159 (3), 145 (15), 144 (100), 119 (8), 116 (15), 115 (37), 105 (21), 91 (11), 89 (3), 77 (26), 65 (4), 63 (2), 51 (7).

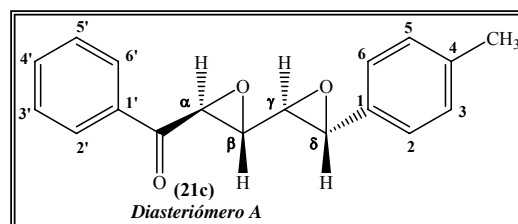
**2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-1-pentanona (21c);** (9 %); p.f. = 55-57°C;

**Mistura de diastereómeros (44:56) de 2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-1-pentanona**

**EMAR (EI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 280,1099; encontrado, 280,1103;

**Diastereómero A: (2R\*,3S\*,4R\*,5S\*)-2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-1-pentanona**

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 2,36 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 3,19 (dd, 1H, H- $\gamma$ ,  $J$  4,6 e 2,0 Hz); 3,35 (dd, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  4,6 e 1,9 Hz); 3,90 (d, 1H, H- $\delta$ ,  $J$  2,0 Hz); 4,34 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,9 Hz); 7,18-7,19 (m, 4H, H-2,3,5,6);

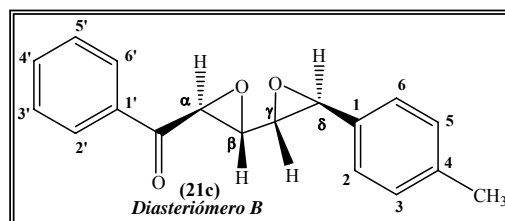


7,50-7,55 (m, 2H, H-3',5'); 7,63-7,69 (m, 1H, H-4'); 8,04-8,08 (m, 2H, H-2',6');

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 21,2 (4-CH<sub>3</sub>); 54,7 (C- $\alpha$ ); 57,2 (C- $\delta$ ); 57,8 (C- $\beta$ ); 59,6 (C- $\gamma$ ); 125,61 (C-2,6); 128,39 (C-2',6'); 128,93 (C-3',5'); 129,3 (C-3,5); 132,4 (C-1); 134,2 (C-4'); 135,2 (C-1'); 138,7 (C-4); 193,1 (C=O);

**Diastereómero B: (2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-1-pentanona**

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 2,36 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 3,28 (dd, 1H, H- $\gamma$ ,  $J$  3,0 e 2,0 Hz); 3,46 (dd, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  3,0 e 2,0 Hz); 3,93 (d, 1H, H- $\delta$ ,  $J$  2,0 Hz); 4,36 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  2,0 Hz); 7,18-7,19 (m, 4H, H-2,3,5,6);



7,50-7,55 (m, 2H, H-3',5'); 7,63-7,69 (m, 1H, H-4'); 8,04-8,08 (m, 2H, H-2',6');

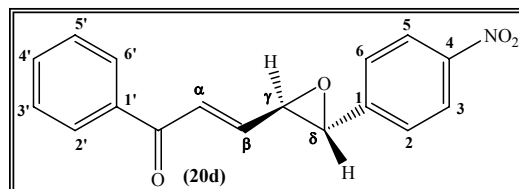
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 21,2 (4-CH<sub>3</sub>); 54,2 (C- $\alpha$ ); 56,3 (C- $\delta$ ); 56,5 (C- $\beta$ ); 58,6 (C- $\gamma$ ); 125,64 (C-2,6); 128,43 (C-2',6'); 128,91 (C-3',5'); 129,3 (C-3,5); 132,6 (C-1); 134,2 (C-4'); 135,2 (C-1'); 138,6 (C-4); 193,3 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 280 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 1), 265 (2), 251 (5), 221 (4), 207 (8), 175 (40), 160 (5), 145 (5), 131 (9), 121 (5), 115 (5), 119 (20), 106 (15), 105 (100), 91 (18), 77 (33), 65 (6), 51 (10).

**(*E*,4*R*\*,5*R*\*)-4,5-epoxi-1-fenil-5-(4-nitrofenil)-2-penteno-1-ona (20d);** (9 %); p.f. = 99-101°C;

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> [ $\text{M}^{+\bullet}$ ]: calculado, 295,0845; encontrado, 295,0854;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,61 (ddd, 1H, H- $\gamma$ , *J* 6,6 e 1,7 e 0,6 Hz); 4,01 (d, 1H, H- $\delta$ , *J* 1,7 Hz); 6,93 (dd, 1H, H- $\beta$ , *J* 15,4 e 6,6 Hz); 7,33 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 15,4 Hz); 7,50 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,8 Hz), 7,51



(dd, 2H, H-3',5', *J* 7,8 e 7,2 Hz); 7,61 (tt, 1H, H-4', *J* 7,2 e 1,5 Hz); 7,98 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,8 e 1,5 Hz); 8,26 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,8 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 60,2 (C- $\delta$ ); 61,5 (C- $\gamma$ ); 123,9 (C-3,5); 126,3 (C-2,6); 128,0 (C- $\alpha$ ); 128,6 (C-2',6'); 128,8 (C-3',5'); 133,4 (C-4'); 137,0 (C-1'); 142,1 (C- $\beta$ ); 143,4 (C-1); 148,0 (C-4); 189,1 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 295 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , <1), 266 (2), 190 (1), 145 (16), 144 (100), 116 (15), 115 (42), 105 (23), 89 (5), 77 (23) 63 (3), 51 (4).

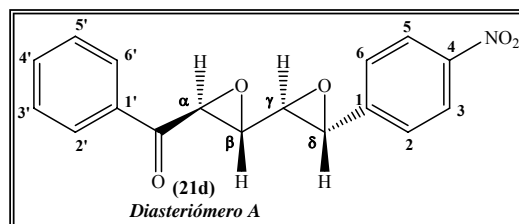
**2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-nitrofenil)-1-pentanona (21d);** (18 %); p.f. = 122-124°C;

**Mistura de diastereómeros (50:50) de 2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-nitrofenil)-1-pentanona**

**EMAR (EI):** (EI) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> [ $\text{M}^{+\bullet}$ ]: calculado, 311,0794; encontrado, 311,0780;

**Diastereómero A: (*2R*\*,*3S*\*,*4R*\*,*5S*\*)-2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-nitrofenil)-1-pentanona**

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,17 (dd, 1H, H- $\gamma$ , *J* 4,8 e 1,8 Hz); 3,38 (dd, 1H, H- $\beta$ , *J* 4,8 e 2,0 Hz); 4,06 (d, 1H, H- $\delta$ , *J* 1,8 Hz); 4,36 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 2,0 Hz); 7,48

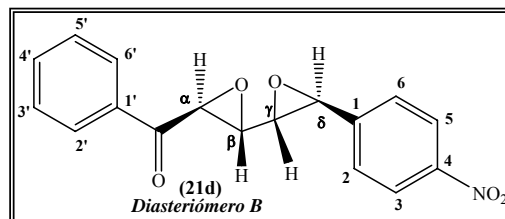


(d, 2H, H-2,6,  $J$  8,8 Hz); 7,54 (t, 2H, H-3',5',  $J$  7,7 Hz); 7,67 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,4 e 1,5 Hz); 8,04-8,09 (m, 2H, H-2',6'); 8,24 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,8 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 54,7 (C- $\alpha$ ); 56,1 (C- $\delta$ ); 57,2 (C- $\beta$ ); 60,4 (C- $\gamma$ ); 123,9 (C-3,5); 126,4 (C-2,6); 128,44 (C-2',6'); 128,98 (C-3',5'); 134,4 (C-4'); 135,1 (C-1'); 143,2 (C-1); 148,1 (C-4); 192,9 (C=O);

**Diastereómero B: (2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2,3:4,5-diepoxi-1-fenil-5-(4-nitrofenil)-1-pentanona**

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,32 (dd, 1H, H- $\gamma$ ,  $J$  2,6 e 1,9 Hz); 3,54 (dd, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  2,6 e 2,0 Hz); 4,08 (d, 1H, H- $\delta$ ,  $J$  1,9 Hz); 4,39 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  2,0 Hz); 7,48 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,8 Hz); 7,54 (t, 2H, H-3',5',  $J$  7,7



Hz); 7,67 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,4 e 1,5 Hz); 8,04-8,09 (m, 2H, H-2',6'); 8,24 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,8 Hz);

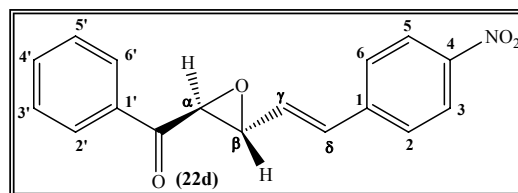
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 54,1 (C- $\alpha$ ); 55,3 (C- $\delta$ ); 55,8 (C- $\beta$ ); 59,1 (C- $\gamma$ ); 123,9 (C-3,5); 126,4 (C-2,6); 128,40 (C-2',6'); 128,96 (C-3',5'); 134,3 (C-4'); 135,2 (C-1'); 142,9 (C-1); 148,0 (C-4); 192,7 (C=O);

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 311 ( $\text{M}^+$ , 1), 282 (2), 266 (1), 254 (2), 206 (7), 160 (7), 136 (8), 131 (5), 115 (5), 106 (14), 105 (100), 91 (4), 89 (8), 78 (9), 77 (50), 65 (3), 63 (5), 51 (13).

**(*E*,2*R*\*,3*S*\*)-2,3-epoxi-1-fenil-5-(4-nitrofenil)-4-penteno-1ona (22d);** (7 %); p.f. = 111-113°C;

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  [ $\text{M}^{++}$ ]: calculado, 295,0845; encontrado, 295,0854;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,79 (dd, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  7,7 e 1,8 Hz); 4,36 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,8 Hz); 6,26 (dd, 1H, H- $\gamma$ ,  $J$  16,0 e 7,7 Hz); 6,96 (d, 1H, H- $\delta$ ,  $J$  16,0 Hz); 7,53 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  8,2 e 7,6 Hz); 7,56



(d, 2H, H-2,6,  $J$  8,8 Hz); 7,65 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,6 e 1,4 Hz); 8,04 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  8,2 e 1,4 Hz); 8,21 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,8 Hz);

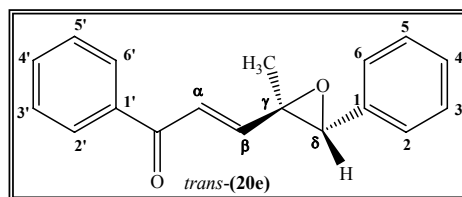
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 58,2 (C- $\beta$ ); 58,8 (C- $\alpha$ ); 124,1 (C-3,5); 127,2 (C-2,6); 128,3 (C-2',6'); 128,9 (C-3',5'); 129,3 (C- $\gamma$ ); 133,7 (C- $\delta$ ); 134,2 (C-4'); 135,3 (C-1'); 141,7 (C-1); 147,4 (C-4); 193,0 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 295 ( $M^{+\bullet}$ , 1), 267 (8), 266 (39), 238 (4), 220 (8), 192 (9), 160 (5), 151 (5), 144 (6), 116 (11), 115 (30), 106 (12), 105 (100), 90 (10), 89 (15), 85 (12), 83 (17), 78 (8), 77 (64), 65 (5), 63 (8), 51 (17).

**(*E,4R\*,5R\**)-4,5-epoxi-1,5-difenil-4-metil-2-penteno-1ona** [*trans*-(**20e**)]; (16 %); Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{18}H_{16}O_2$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 264,1150; encontrado, 264,1141;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 1,31 (s, 3H,  $\gamma$ - $CH_3$ ); 4,05 (s, 1H, H- $\delta$ ); 7,07 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  15,4 Hz); 7,22 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,4 Hz); 7,30-7,42 (m, 5H, H-2,3,4,5,6); 7,49 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  7,9 e 7,4 Hz); 7,59 (tt, 1H, H-4',  $J$  7,4 e 1,6 Hz); 7,99 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  7,9 e 1,6 Hz);



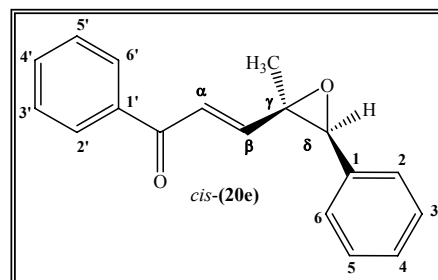
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 14,9 ( $\gamma$ - $CH_3$ ); 61,8 (C- $\gamma$ ); 66,7 (C- $\delta$ ); 125,0 (C- $\alpha$ ); 126,6 (C-2,6); 128,0 (C-4); 128,2 (C-3,5); 128,60 (C-3',5'); 128,64 (C-2',6'); 133,1 (C-4'); 134,7 (C-1); 137,5 (C-1'); 148,9 (C- $\beta$ ); 189,9 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 264 ( $M^{+\bullet}$ , 1), 249 (2), 221 (4), 158 (100), 145 (2), 144 (2), 131 (4), 129 (7), 115 (16), 105 (47), 91 (5), 89 (6), 77 (4), 65 (2), 63 (3), 53 (23), 51 (26).

**(*E,4R\*,5S\**)-4,5-epoxi-1,5-difenil-4-metil-2-penteno-1ona** [*cis*-(**20e**)]; (26 %); Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{18}H_{16}O_2$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 264,1150; encontrado, 264,1138;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 1,72 (s, 3H,  $\gamma$ - $CH_3$ ); 4,22 (s, 1H, H- $\delta$ ); 6,59 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  15,8 Hz); 6,96 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,8 Hz); 7,25-7,35 (m, 5H, H-2,3,4,5,6); 7,38 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  8,2 e 8,0 Hz); 7,51 (t, 1H, H-4',  $J$  8,0 e 1,3 Hz); 7,68 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  8,2 e 1,3 Hz);



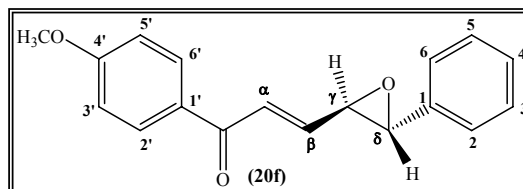
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 21,1 ( $\gamma$ - $CH_3$ ); 62,4 (C- $\gamma$ ); 66,6 (C- $\delta$ ); 126,5 (C-2,6); 127,9 (C-3,5); 128,2 (C- $\alpha$ ); 128,4 (C-4); 128,5 (C-3',5'); 128,6 (C-2',6'); 132,8 (C-4'); 134,6 (C-1); 137,3 (C-1'); 144,7 (C- $\beta$ ); 190,3 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 264 ( $M^{+\bullet}$ , 1), 251 (2), 207 (10), 175 (31), 158 (18), 145 (5), 131 (12), 115 (7), 105 (100), 91 (57), 77 (66), 65 (3), 63 (5), 53 (3), 51 (22).

**(*E*,4*R*\*,5*R*\*)-4,5-epoxi-5-fenil-1-(4-metoxifenil)-2-penteno-1-ona (20f)**; (25 %); p.f. = 67-69°C;

**EMAR (EI)**: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 280,1099; encontrado, 280,1095;

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 3,59 (ddd, 1H, H-γ, *J* 6,5 e 1,9 e 0,7 Hz); 3,88 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (d, 1H, H-δ, *J* 1,9 Hz); 6,92 (dd, 1H, H-β, *J* 15,3 e 6,5 Hz); 6,97 (d, 2H, H-3',5', *J* 9,0 Hz); 7,28



(d, 1H, H-α, *J* 15,3 Hz); 7,30-7,33 (m, 2H, H-2,6); 7,34-7,39 (m, 3H, H-3,4,5); 7,98 (d, 2H, H-2',6', *J* 9,0 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C**: δ = 55,5 (C-δ); 61,3 (C-γ); 61,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 113,9 (C-3',5'); 125,5 (C-2,6); 127,0 (C-α); 128,6 (C-3,4,5); 130,2 (C-1'); 131,0 (C-2',6'); 136,2 (C-1); 142,5 (C-β); 163,7 (C-4'); 187,7 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 280 (M<sup>+</sup>, 4), 264 (2), 263 (2), 251 (8), 189 (3), 175 (19), 174 (100), 160 (6), 159 (43), 145 (8), 135 (58), 131 (17), 121 (3), 115 (9), 107 (6), 105 (16), 92 (17), 89 (10), 77 (34), 63 (8), 57 (3), 51 (1).

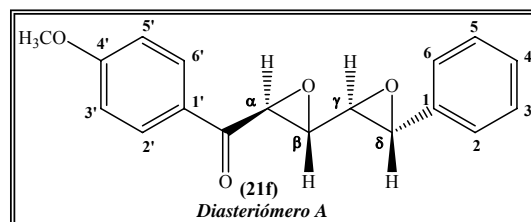
**2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metoxifenil)-1-pentanona (21f)**; (11 %); Óleo amarelo;

**Mistura de diastereómeros (48:52) de 2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metoxifenil)-1-pentanona**

**EMAR (EI)**: (EI) C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 296,1049; encontrado, 296,1049;

**Diastereómero A: (2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*S*\*)-2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metoxifenil)-1-pentanona**

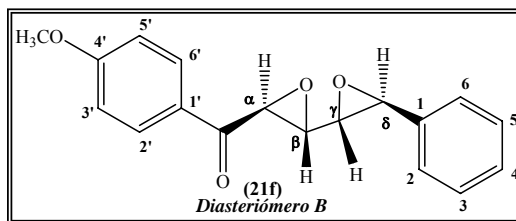
**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 3,18 (dd, 1H, H-γ, *J* 4,5 e 2,0 Hz); 3,34 (dd, 1H, H-β, *J* 4,5 e 2,0 Hz); 3,88 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (d, 1H, H-δ, *J* 2,0 Hz); 4,29 (d, 1H, H-α, *J* 2,0 Hz); 6,97 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz); 7,26-7,30 (m, 2H, H-2,6); 7,33-7,36 (m, 3H, H-3,4,5); 8,04 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C**: 54,4 (C-α); 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 57,1 (C-δ); 57,4 (C-β); 59,7 (C-γ); 114,1 (C-3',5'); 125,57 (C-2,6); 128,32 (C-1'); 128,5 (C-3,5); 128,57 (C-4); 130,75 (C-2',6'); 135,5 (C-1); 164,3 (C-4'); 191,2 (C=O);

**Diasteriómero B: (2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metoxifenil)-1-pentanona**

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,26 (dd, 1H, H- $\gamma$ , *J* 3,2 e 2,0 Hz); 3,44 (dd, 1H, H- $\beta$ , *J* 3,2 e 2,0 Hz); 3,88 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (d, 1H, H- $\delta$ , *J* 2,0 Hz); 4,30 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 2,0 Hz); 6,98 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz); 7,26-7,30 (m, 2H, H-2,6); 7,33-7,36 (m, 3H, H-3,4,5); 8,05 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz);



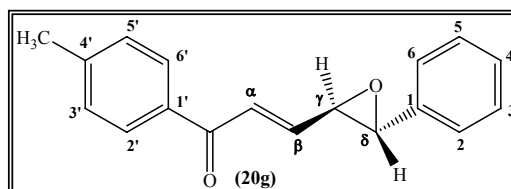
**RMN <sup>13</sup>C:** 53,9 (C- $\alpha$ ); 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,2 (C- $\delta$ ); 56,3 (C- $\beta$ ); 58,8 (C- $\gamma$ ); 114,0 (C-3',5'); 125,60 (C-2,6); 128,28 (C-1'); 128,5 (C-3,5); 128,62 (C-4); 130,79 (C-2',6'); 135,7 (C-1); 164,3 (C-4'); 191,4 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 296 (M<sup>+</sup>, 1), 280 (2), 238 (3), 209 (2), 190 (3), 174 (3), 161 (11), 147 (2), 136 (16), 135 (100), 131 (3), 121 (4), 115 (4), 107 (11), 105 (13), 92 (10), 91 (28), 79 (9), 77 (31), 65 (5), 51 (9).

**(*E*,4*R*\*,5*R*\*)-4,5-epoxi-5-fenil-1-(4-metilfenil)-2-penteno-1-ona (20g);** (14 %); Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 264,1150; encontrado, 264,1143;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,43 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>); 3,60 (ddd, 1H, H- $\gamma$ , *J* 6,5 e 1,6 e 0,5 Hz); 3,89 (d, 1H, H- $\delta$ , *J* 1,6 Hz); 6,93 (dd, 1H, H- $\beta$ , *J* 15,4 e 6,5 Hz); 7,25-7,41 (m, 8H, H- $\alpha$ , 2,3,3',4,5,5',6); 7,89 (dd, 2H, H-2',6', *J* 6,5 e 1,7 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 21,7 (4'-CH<sub>3</sub>); 61,2 (C- $\gamma$ ); 61,4 (C- $\delta$ ); 125,5 (C-2,6); 127,2 (C- $\alpha$ ); 128,6 (C-3,4,5); 128,7 (C-2',6'); 129,4 (C-3',5'); 134,7 (C-1'); 136,2 (C-1); 143,0 (C- $\beta$ ); 144,1 (C-4'); 188,9 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 264 (M<sup>+</sup>, 1), 248 (2), 235 (6), 173 (2), 159 (19), 158 (100), 157 (9), 145 (3), 129 (28), 119 (26), 115 (21), 105 (9), 91 (25), 89 (10), 77 (11), 65 (11), 63 (6), 51 (6).

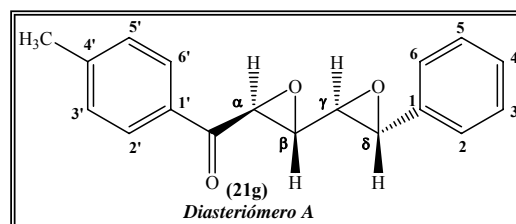
**2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metilfenil)-1-pentanona (21g);** (7 %); Óleo amarelo;

**Mistura de diastereómeros (47:53) de 2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metilfenil)-1-pentanona**

**EMAR (EI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 280,1099; encontrado, 280,1090;

**Diastereómero A: (2R\*,3S\*,4R\*,5S\*)-2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metilfenil)-1-pentanona**

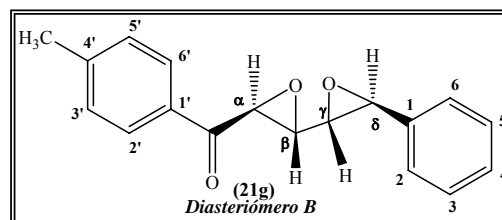
**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,45 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>); 3,19 (dd, 1H, H-γ, *J* 4,6 e 2,0 Hz); 3,35 (dd, 1H, H-β, *J* 4,6 e 2,0 Hz); 3,93 (d, 1H, H-δ, *J* 2,0 Hz); 4,33 (d, 1H, H-α, *J* 2,0 Hz); 7,28-7,38 (m, 7H, H-2,3,3',4,5,5',6); 7,96 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,3 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 21,7 (4'-CH<sub>3</sub>); 54,6 (C-α); 57,2 (C-δ); 57,6 (C-β); 59,8 (C-γ); 125,65 (C-2,6); 128,41 (C-2',6'); 129,63 (C-3',5'); 128,52 (C-3,4,5); 132,8 (C-1'); 135,5 (C-1); 145,3 (C-4'); 192,6 (C=O);

**Diastereómero B: (2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-metilfenil)-1-pentanona**

**RMN:** δ = 2,45 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>); 3,28 (dd, 1H, H-γ, *J* 3,1 e 2,0 Hz); 3,46 (dd, 1H, H-β, *J* 3,1 e 2,0 Hz); 3,96 (d, 1H, H-δ, *J* 2,0 Hz); 4,35 (d, 1H, H-α, *J* 2,0 Hz); 7,28-7,38 (m, 7H, H-2,3,3',4,5,5',6); 7,97 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,3 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 21,7 (4'-CH<sub>3</sub>); 54,0 (C-α); 56,3 (C-δ); 56,4 (C-β); 58,8 (C-γ); 125,7 (C-2,6); 128,45 (C-2',6'); 128,54 (C-4); 128,61 (C-3,5); 129,62 (C-3',5'); 132,8 (C-1'); 135,8 (C-1); 145,3 (C-4'); 192,8 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 280 (M<sup>+</sup>, <1), 251 (2), 221 (3), 193 (1), 174 (3), 161 (18), 131 (6), 119 (100), 105 (12), 91 (63), 79 (6), 77 (10), 65 (11), 51 (3).

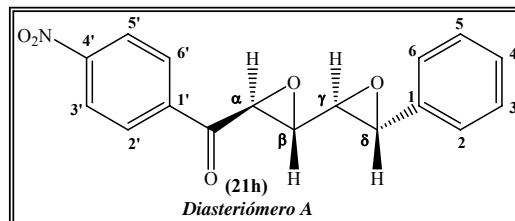
**2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-nitrofenil)-1-pentanona (21h)**; (10 %); Óleo amarelo;

**Mistura de diastereómeros (47:53) de 2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-nitrofenil)-1-pentanona**

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 311,0794; encontrado, 311,0787;

**Diastereómero A: (2R\*,3S\*,4R\*,5S\*)-2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-nitrofenil)-1-pentanona**

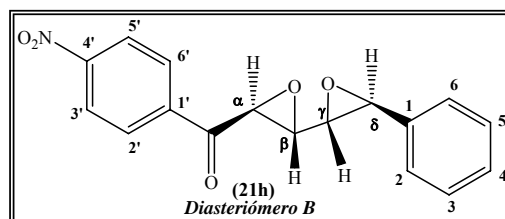
**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,20 (dd, 1H, H-γ, *J* 4,6 e 1,9 Hz); 3,39 (dd, 1H, H-β, *J* 4,6 e 1,9 Hz); 3,94 (d, 1H, H-δ, *J* 1,9 Hz); 4,31 (d, 1H, H-α, *J* 1,9 Hz); 7,26-7,30 (m, 2H, H-2,6); 7,34-7,38 (d, 3H, H-3,4,5); 8,21 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 8,34 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** 55,1 (C-α); 57,2 (C-δ); 57,8 (C-β); 59,4 (C-γ); 123,99 (C-3',5'); 125,57 (C-2,6); 128,6 (C-3,5); 128,82 (C-4); 129,56 (C-2',6'); 135,1 (C-1); 139,3 (C-1'); 150,7 (C-4'); 192,5 (C=O);

**Diastereómero B: (2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-2,3:4,5-diepoxi-5-fenil-1-(4-nitrofenil)-1-pentanona**

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,31 (dd, 1H, H-γ, *J* 2,9 e 1,9 Hz); 3,51 (dd, 1H, H-β, *J* 2,9 e 2,0 Hz); 3,96 (d, 1H, H-δ, *J* 1,9 Hz); 4,34 (d, 1H, H-α, *J* 2,0 Hz); 7,26-7,30 (m, 2H, H-2,6); 7,34-7,38 (d, 3H, H-3,4,5); 8,22 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz); 8,34 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** 54,6 (C-α); 56,4 (C-δ); 56,6 (C-β); 58,3 (C-γ); 123,97 (C-3',5'); 125,60 (C-2,6); 128,6 (C-3,5); 128,76 (C-4); 129,58 (C-2',6'); 135,4 (C-1); 139,3 (C-1'); 150,7 (C-4'); 192,4 (C=O);

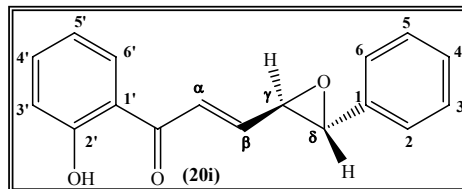
**EM/EI m/z (int. rel.):** 311 (M<sup>+</sup>, 1), 282 (3), 252 (14), 205 (6), 174 (56), 161 (75), 159 (26), 150 (40), 135 (22), 131 (21), 121 (2), 115 (12), 105 (38), 104 (25), 92 (24), 91 (100), 79 (25), 77 (39), 76 (18), 65 (9), 55 (77), 51 (11).



**(E,4*R*\*,5*R*\*)-4,5-epoxi-5-fenil-1-(2-hidroxifenil)-2-penteno-1-ona (20i)**; (11 %); p.f. = 75-77°C;

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 266,0943; encontrado, 266,0940;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,63 (ddd, 1H, H-γ, *J* 6,2; 1,8 e 0,7 Hz); 3,90 (d, 1H, H-δ, *J* 1,8 Hz); 6,93 (ddd, 1H, H-5', *J* 7,9; 7,8 e 1,0 Hz); 7,02 (dd, 1H, H-3', *J* 8,1 e 1,0 Hz); 7,09 (dd, 1H, H-β, *J* 15,1 e 6,2 Hz); 7,31-



7,34 (m, 2H, H-2,6); 7,35-7,40 (m, 3H, H-3,4,5); 7,40 (d, 1H, H-α, *J* 15,1 Hz); 7,51 (ddd, 1H, H-4', *J* 8,1; 7,8 e 1,6 Hz); 7,82 (dd, 1H, H-6', *J* 7,9 e 1,6 Hz); 12,55 (s, 1H, 2'-OH);

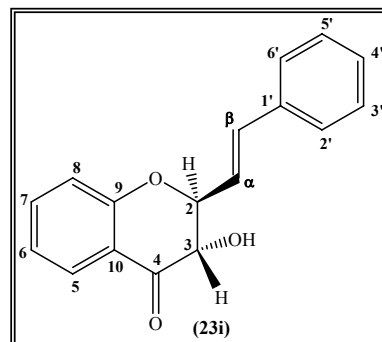
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 61,0 (C-γ); 61,8 (C-δ); 118,6 (C-3'); 119,0 (C-5'); 119,4 (C-1'); 125,3 (C-α); 125,5 (C-2,6); 128,7 (C-3,5); 128,8 (C-4); 129,9 (C-6'); 135,9 (C-1); 136,8 (C-4'); 144,2 (C-β); 163,6 (C-2'); 193,0 (C=O);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 266 (M<sup>+</sup>, 3), 250 (13), 237 (4), 161 (17), 160 (100), 145 (8), 131 (62), 121 (32), 115 (7), 105 (9), 91 (8), 89 (9), 78 (18), 77 (18), 65 (17), 63 (7), 53 (2), 51 (8).

**(E,2*R*\*,3*S*\*)-2-estiril-3-hidroxi-4-cromanona (23i)**; (14 %); p.f. = 159-161°C;

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 266,0943; encontrado, 266,0941;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,72 (d, 1H, 3-OH, *J* 1,2 Hz); 4,43 (d, 1H, H-3, *J* 12,2 Hz); 4,80 (ddd, 1H, H-2, *J* 12,2 e 6,4 e 1,2 Hz); 6,52 (dd, 1H, H-α, *J* 16,0 e 6,4 Hz); 6,95 (d, 1H, H-β, *J* 16,0 Hz); 7,07 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz); 7,09 (dt, 1H, H-6, *J* 7,6 e 1,0 Hz); 7,26-7,38 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,49 (dd 2H, H-2',6', *J* 8,2 e 1,3 Hz); 7,56 (dt, 1H, H-7, *J* 8,1 e 1,7 Hz); 7,90 (dd, 1H, H-5, *J* 7,6 e 1,7 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 73,1 (C-3); 82,3 (C-2); 118,1 (C-8); 118,5 (C-10); 122,0 (C-6); 124,0 (C-α); 126,9 (C-2',6'); 127,3 (C-5); 128,4 (C-4'); 128,6 (C-3',5'); 134,9 (C-β); 135,9 (C-1'); 136,9 (C-7); 161,5 (C-9); 194,1 (C-4);

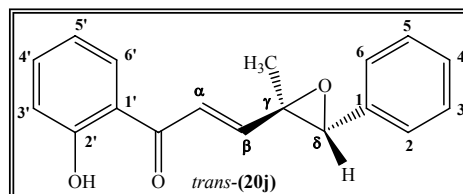
**EM/EI m/z (int. rel.):** 266 (M<sup>+</sup>, 43), 237 (24), 209 (12), 146 (35), 145 (37), 131 (13), 121 (100), 117 (24), 115 (35), 105 (7), 92 (27), 91 (35), 77 (19), 71 (14), 65 (13), 57 (19), 51 (10).

**(*E,4R\*,5R\**)-4,5-epoxi-5-fenil-1-(2-hidroxifenil)-4-metil-2-penteno-1-ona** [*trans*-(**20j**)];  
(19 %); p.f. = 82-86°C;

**EMAR (EI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 280,1099; encontrado, 280,1093;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 1,33 (s, 3H, γ-CH<sub>3</sub>); 4,06 (s, 1H, H-δ);

6,93 (ddd, 1H, H-5', *J* 8,0; 7,9 e 1,0 Hz); 7,02 (dd, 1H, H-3', *J* 8,1 e 1,0 Hz); 7,19 (d, 1H, H-β, *J* 15,2 Hz); 7,34 (d, 1H, H-α, *J* 15,2 Hz); 7,32-7,42 (m, 5H,



H-2,3,4,5,6); 7,50 (ddd, 1H, H-4', *J* 8,1; 7,9 e 1,6 Hz); 7,85 (dd, 2H, H-6', *J* 8,0 e 1,6 Hz); 12,60 (s, 1H, 2'-OH);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 14,9 (γ-CH<sub>3</sub>); 61,9 (C-γ); 67,0 (C-δ); 118,6 (C-3'); 118,9 (C-5'); 119,5 (C-1'); 123,3 (C-α); 126,6 (C-2,6); 128,1 (C-4); 128,3 (C-3,5); 130,0 (C-6'); 134,5 (C-1); 137,0 (C-4'); 149,6 (C-β); 163,6 (C-2'); 193,5 (C=O);

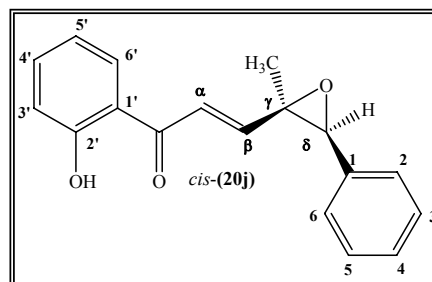
**EM/EI m/z (int. rel.):** 280 (M<sup>+</sup>, 1), 264 (2), 237 (3), 174 (100), 159 (37), 147 (7), 145 (6), 131 (53), 121 (38), 115 (8), 105 (11), 93 (12), 91 (10), 77 (20), 65 (24), 53 (19), 51 (11).

**(*E,4R\*,5S\**)-4,5-epoxi-5-fenil-1-(2-hidroxifenil)-4-metil-2-penteno-1-ona** [*cis*-(**20j**)];  
(13 %); p.f. = 70-74°C;

**EMAR (EI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 280,1099; encontrado, 280,1106;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 1,74 (s, 3H, γ-CH<sub>3</sub>); 4,24 (s, 1H, H-δ);

6,75 (d, 1H, H-β, *J* 15,4 Hz); 6,86 (ddd, 1H, H-5', *J* 7,9; 7,8 e 1,0 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-3', *J* 8,1 e 1,0 Hz); 7,13 (d, 1H, H-α, *J* 15,4 Hz); 7,27-7,35 (m, 5H, H-2,3,4,5,6); 7,46 (ddd, 1H, H-4', *J* 8,1; 7,8 e 1,6 Hz); 7,60 (dd, 2H, H-6', *J* 7,9 e 1,6 Hz); 12,38 (s, 1H, 2'-OH);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 21,2 (γ-CH<sub>3</sub>); 62,4 (C-γ); 66,9 (C-δ); 118,5 (C-3'); 118,8 (C-5'); 119,4 (C-1'); 126,4 (C-α); 126,5 (C-2,6); 128,1 (C-4); 128,3 (C-3,5); 129,9 (C-6'); 134,3 (C-1); 136,6 (C-4'); 144,9 (C-β); 163,4 (C-2'); 193,3 (C=O);

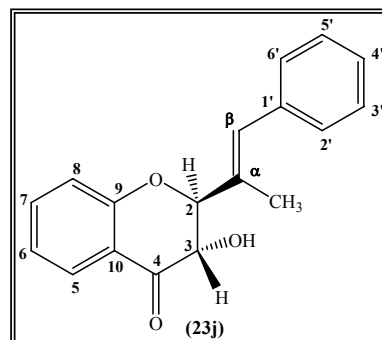
**EM/EI m/z (int. rel.):** 280 ( $M^{+}$ , 7), 264 (16), 249 (5), 238 (12), 237 (35), 224 (11), 223 (14), 219 (17), 175 (19), 174 (100), 159 (37), 145 (8), 131 (55), 121 (34), 115 (9), 105 (9), 93 (11), 91 (8), 77 (16), 65 (18), 53 (13), 51 (7).

**(*E*,2*R*\*,3*S*\*)-2-estiril-3-hidroxi- $\alpha$ -metil-4-cromanona (23j);** (10 %); p.f. = 122-123°C;

**EMAR (EI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [ $M^{+}$ ]: calculado, 280,1099; encontrado, 280,0986;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,14 (s, 3H,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>); 3,70 (s largo, 1H, 3-OH); 4,60-4,71 (m, 2H, H-2,3); 6,75 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 1,1 Hz); 7,04 (d, 1H, H-8, *J* 8,0 Hz); 7,08 (dt, 1H, H-6, *J* 7,8 e 0,8 Hz); 7,25-7,40 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,55 (dt, 1H, H-7, *J* 8,0 e 1,6 Hz); 7,90 (dd, 1H, H-5, *J* 7,8 e 1,6 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 13,3 ( $\gamma$ -CH<sub>3</sub>); 71,1 (C-3); 88,0 (C-2); 118,1



(C-8); 118,4 (C-10); 121,9 (C-6); 127,2 (C-4'); 127,2 (C-5); 128,2 (C-3',5'); 129,3 (C-2',6'); 132,4 (C- $\beta$ ); 132,6 (C- $\alpha$ ); 136,6 (C-1'); 136,8 (C-7); 161,9 (C-9); 194,8 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 280 ( $M^{+}$ , 52), 278 (13), 263 (9), 251 (31), 223 (6), 207 (10), 201 (5), 174 (10), 160 (26), 159 (90), 145 (35), 131 (32), 121 (100), 115 (38), 105 (21), 92 (29), 91 (95), 82 (9), 77 (28), 65 (25), 63 (18), 57 (9), 51 (16).

#### 6.3.2.1.2 Utilizando o iodosilbenzeno como oxidante

A solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**18a-j**) devidamente substituída (0,5 mmol) em acetonitrilo (3 ml), adicionou-se catalisador de salen Mn(III) (15,9 mg; 0,025 mmol) e *N*-óxido de piridíneo (23,8 mg; 0,25 mmol). Seguidamente adicionou-se iodosilbenzeno (0,22g; 1,0 mmol) e a mistura reaccional foi deixada com agitação, à temperatura ambiente, durante cerca de 4 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (20 ml) e gelo (10 g). Extraíu-se esta mistura com diclorometano (2 x 20 ml) e lavou-se com água (2 x 20 ml). Concentrou-se a fase orgânica e o resíduo foi purificado por cromatografia em placa de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3) e recolheram-se várias fracções. Estas foram concentradas, secas e os compostos obtidos em rendimentos moderados.

A caracterização estrutural dos produtos de epoxidação obtidos está descrita na secção 5.3.2.1.1. e os rendimentos obtidos por este método são os que se seguem: [(**20a**) 18 %, (**21a**) 43 %, (**20c**) 11 %, (**21c**) 23 %, (**20d**) 22 %, (**21d**) 33 %, (**22d**) 39 %, *trans*-(**20e**) 60 %, *cis*-(**20e**) 7 %, (**20f**) 18 %, (**21f**) 41 %, (**20g**) 15 %, (**21g**) 55 %, (**21h**) 62 %, (**20i**) 4 %, (**23i**) 2 %, *trans*-(**20j**) 13 %, *cis*-(**20j**) 9 %, (**23j**) 3 %].

### 6.3.3 Epoxidação de (*E*)-2-estirilcromonas / (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas

#### 6.3.3.1 Utilização do peróxido de hidrogénio como oxidante

Dissolveu-se a (*E*)-2-estirilcromona (**26a-e**) / (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona (**26f-j**) apropriada (0,5 mmol) numa mistura de diclorometano/metanol (1:1) (4 ml) e adicionou-se o catalisador de salen Mn(III) (15,9 mg, 0,025 mmol), 1-metil-imidazol (27,8 µl, 0,35 mmol) e adicionou-se uma solução de peróxido de hidrogénio a 30 % (0,5 ml, 15 mmol). Manteve-se a mistura em agitação, a 40°C durante 2 dias. Seguidamente a mistura foi diluída com diclorometano (20 ml) e lavada com água (2 x 20 ml). A fase orgânica foi separada e concentrada.

No caso das (*E*)-2-estirilcromonas (**26a-e**), o resíduo foi purificado por cromatografia de placa em sílica gel utilizando a mistura de 1:2 de éter de petróleo / diclorometano, como eluente. Obtiveram-se duas fracções: uma de maior *R<sub>f</sub>* correspondente aos  $\alpha,\beta$ -*trans*-époxidos de 2-estirilcromonas, (**27a-e**), pretendidas e outra de *R<sub>f</sub>* justamente inferior, correspondente às (*E*)-2-estirilcromonas de partida (**26a-e**).

No caso das (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas (**26f-j**), não foi possível purificar e separar por tlc pois os reagentes de partida e os produtos têm o mesmo *R<sub>f</sub>*. Assim sendo, o resíduo foi primeiramente purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (eluente: 1:2 éter de petróleo/diclorometano), para eliminar a base e os outros produtos da mistura reaccional e a fracção contendo as 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**26f-j**) de partida e os *trans*-époxidos (**27f-j**) são submetidos a separação por HPLC.

Condições do HPLC: eluente: 80% metanol, 20% água, fluxo: 0,7 ml/minuto; coluna: LiChrospher 100 RP-18 (5 µm); comprimento de onda: 254 nm, velocidade do papel: 2,5 mm/minuto.

Dissolveram-se as amostras em acetonitrilo e usando estas condições foi possível separar os  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f-j**), a cerca dos 8 minutos e as (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromonas de partida (**26f-j**) a cerca dos 15 minutos, com o objectivo de se obter a caracterização estrutural dos novos epóxidos.

***trans*-2-(1,2-epoxietil-2-fenil)cromona (**27a**)**; (8 %); p.f. = 97-99°C;

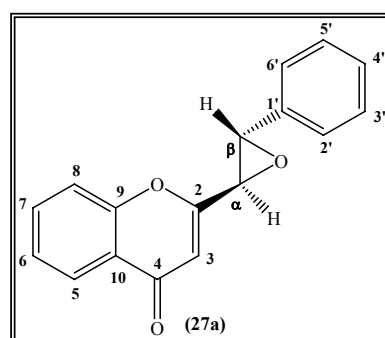
**Microanálise elementar**: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>; C, 77,26 %; H, 4,58 %;

Encontrado: C, 77,02 %; H, 4,60 %;

**RMN <sup>1</sup>H**:  $\delta$  = 3,80 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 1,7 Hz); 4,24 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 1,7 Hz); 6,47 (s, 1H, H-3); 7,35-7,46 (m, 6H, H-6,2',3',4',5',6'); 7,47 (d, 1H, H-8, *J* 8,2 Hz); 7,69 (dt, 1H, H-7, *J* 8,2 e 1,7 Hz); 8,21 (dd, 1H, H-5, *J* 8,0 e 1,7 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C**:  $\delta$  = 58,6 (C- $\alpha$ ); 60,4 (C- $\beta$ ); 109,4 (C-3); 118,0 (C-8); 124,2 (C-10); 125,5 (C-6); 125,7 (C-2',6'); 125,8 (C-5); 128,8 (C-3',5'); 129,1 (C-4'); 133,9 (C-7); 135,0 (C-1'); 156,1 (C-9); 162,8 (C-2); 177,6 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 264 (M<sup>+</sup>, 5), 248 (7), 247 (11), 236 (74), 235 (100), 207 (17), 191 (12), 179 (16), 178 (14), 131 (8), 121 (47), 115 (22), 102 (20), 92 (19), 91 (19), 90 (46), 89 (48), 83 (25), 77 (33), 76 (25), 63 (29), 51 (25).

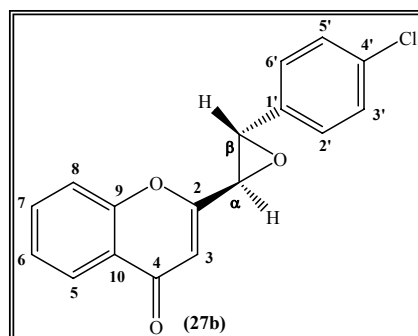


***trans*-2-[2-(4-clorofenil)-1,2-epoxietil]cromona (**27b**)**; (4 %); p.f. = 161-163°C;

**EMAR (EI)**: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 298,0397; encontrado, 298,0391;

**EMAR (EI)**: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub><sup>37</sup>ClO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 300,0367; encontrado, 300,0373;

**RMN <sup>1</sup>H**:  $\delta$  = 3,76 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 1,7 Hz); 4,23 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 1,7 Hz); 6,46 (s, 1H, H-3); 7,31 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,5 Hz); 7,40 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,5 Hz); 7,43 (dd, 1H, H-6, *J* 7,6 e 7,5 Hz); 7,47 (dd, 1H, H-8, *J* 7,9 e 0,9 Hz); 7,70 (ddd, 1H, H-7, *J* 7,9; 7,5 e 1,6 Hz); 8,21 (dd, 1H, H-5, *J* 7,6 e 1,6 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 58,6 (C- $\alpha$ ); 59,7 (C- $\beta$ ); 109,6 (C-3); 118,0 (C-8); 124,2 (C-10); 125,5 (C-6); 125,9 (C-5); 127,0 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 133,5 (C-1'); 134,0 (C-7); 135,0 (C-4'); 156,1 (C-9); 162,4 (C-2); 177,6 (C-4);

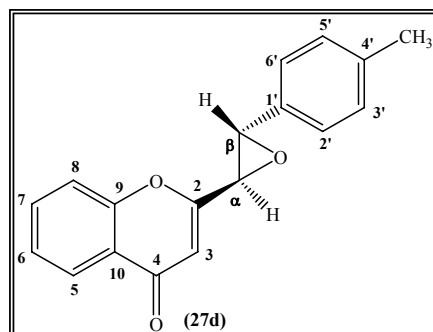
**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 298 ( $M^{+}$ , 7), 282 (7), 281 (9), 272 (33), 271 (55), 270 (90), 269 (100), 243 (8), 235 (29), 234 (87), 205 (10), 178 (23), 139 (16), 121 (41), 111 (16), 102 (25), 92 (25), 89 (87), 77 (16), 76 (29), 75 (19), 64 (16), 63 (33), 57 (13), 51 (13).

***trans*-2-[1,2-epoxietil-2-(4-metilfenil)]cromona (27d);** (8 %); p.f. = 141-142°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ; C, 77,68 %; H, 5,07 %;

Encontrado: C, 77,29 %; H, 5,34 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 2,38 (s, 3H, 4'- $\text{CH}_3$ ); 3,78 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,7 Hz); 4,21 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,7 Hz); 6,45 (s, 1H, H-3); 7,22 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,4 Hz); 7,26 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,4 Hz); 7,42 (ddd, 1H, H-6,  $J$  7,8; 7,7 e 0,8 Hz); 7,47 (dd, 1H, H-8,  $J$  8,0 e 0,8 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-7,  $J$  8,0; 7,7 e 1,6 Hz); 8,20 (dd, 1H, H-5,  $J$  7,8 e 1,6 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 21,3 (4'- $\text{CH}_3$ ); 58,6 (C- $\alpha$ ); 60,5 (C- $\beta$ );

109,4 (C-3); 118,0 (C-8); 124,2 (C-10); 125,5 (C-6); 125,6 (C-2',6'); 125,8 (C-5); 129,5 (C-3',5'); 131,9 (C-1'); 133,9 (C-7); 139,1 (C-4'); 156,2 (C-9); 163,0 (C-2); 177,7 (C-4);

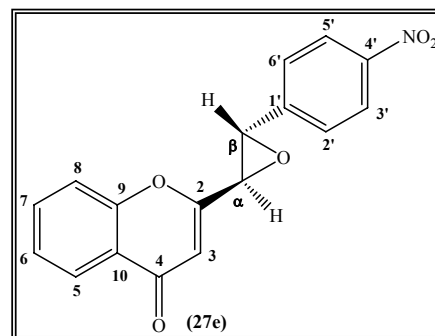
**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 278 ( $M^{+}$ , 8), 262 (3), 261 (5), 251 (13), 250 (70), 249 (100), 235 (11), 234 (37), 221 (11), 178 (12), 158 (8), 145 (8), 129 (11), 121 (37), 103 (33), 102 (16), 92 (16), 91 (23), 89 (12), 78 (28), 77 (22), 76 (15), 65 (15), 63 (16), 51 (11).

***trans*-2-[1,2-epoxietil-2-(4-nitrofenil)]cromona (27e);** (3 %); p.f. = 181-183°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ ; C, 66,02 %; H, 3,58 %; N 4,53 %;

Encontrado: C, 66,23 %; H, 3,92 %; N, 4,51 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,80 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,7 Hz); 4,38 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,7 Hz); 6,49 (s, 1H, H-3); 7,45 (dt, 1H, H-6,  $J$  7,7 e 1,0 Hz); 7,48 (d, 1H, H-8,  $J$  8,2 Hz); 7,57 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7,  $J$  8,2; 7,7 e 1,6 Hz); 8,22 (dd, 1H, H-5,  $J$  7,7 e 1,6 Hz); 8,29 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz);



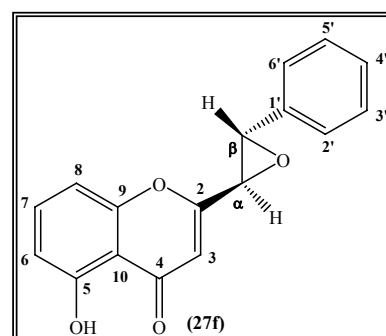
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 59,0 (C- $\alpha$ ); 59,1 (C- $\beta$ ); 110,1 (C-3); 118,0 (C-8); 124,1 (C-3',5'); 124,2 (C-10); 125,7 (C-6); 126,0 (C-5); 126,6 (C-2',6'); 134,2 (C-7); 142,2 (C-1'); 148,4 (C-4'); 156,1 (C-9); 161,6 (C-2); 177,5 (C-4);

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 309 ( $M^{+\bullet}$ , 30), 293 (10), 282 (23), 281 (93), 263 (5), 235 (32), 234 (100), 233 (33), 205 (29), 189 (10), 178 (17), 121 (30), 104 (24), 102 (34), 92 (30), 89 (60), 77 (24), 76 (41), 63 (45), 51 (25).

***trans*-2-(1,2-epoxietil-2-fenil)-5-hidroxicromona (27f);** (3 %); p.f. =126-128°C;

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 280,0736; encontrado, 280,0732;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,78 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,6 Hz); 4,20 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,6 Hz); 6,39 (s, 1H, H-3); 6,83 (d, 1H, H-6,  $J$  8,3 Hz); 6,91 (d, 1H, H-8,  $J$  8,4 Hz); 7,34-7,37 (m, 2H, H-2',6'); 7,40-7,43 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,54 (dd, 1H, H-7,  $J$  8,4 e 8,3 Hz); 12,41 (s, 1H, 5-OH);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 58,4 (C- $\alpha$ ); 60,8 (C- $\beta$ ); 107,0 (C-8); 107,8 (C-3); 111,2 (C-10), 111,8 (C-6); 125,7 (C-2',6'); 128,9 (C-3',5'); 129,3 (C-4'); 134,8 (C-1'); 135,6 (C-7); 156,4 (C-9); 160,9 (C-5); 164,4 (C-2); 183,1 (C-4);

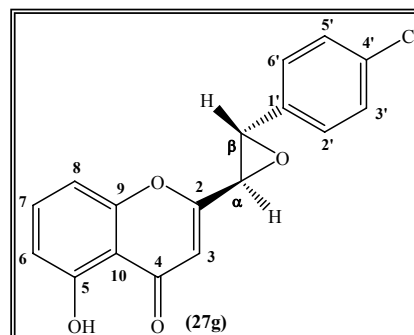
**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 280 ( $M^{+\bullet}$ , 50), 264 (4), 263 (5), 252 (54), 251 (100), 234 (8), 223 (10), 207 (14), 178 (7), 167 (8), 149 (9), 137 (35), 121 (7), 115 (13), 105 (17), 90 (35), 89 (39), 77 (25), 64 (10), 63 (14), 57 (7), 51 (15).

***trans*-2-[2-(4-clorofenil)-1,2-epoxietil]-5-hidroxicromona (27g);** (3 %); Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{35}\text{ClO}_4$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 314,0346; encontrado, 314,0359;

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{37}\text{ClO}_4$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 316,0316; encontrado, 316,0318;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,74 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,6 Hz); 4,18 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,6 Hz); 6,38 (s, 1H, H-3); 6,83 (d, 1H, H-6,  $J$  8,4 Hz); 6,90 (d, 1H, H-8,  $J$  8,4 Hz); 7,30 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,5 Hz); 7,40 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,5 Hz); 7,54 (t, 1H, H-7,  $J$  8,4 Hz); 12,37 (s, 1H, 5-OH);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 58,3 (C- $\alpha$ ); 60,1 (C- $\beta$ ); 107,0 (C-8); 107,9 (C-3); 111,1 (C-10); 111,9 (C-6); 127,0 (C-2',6');

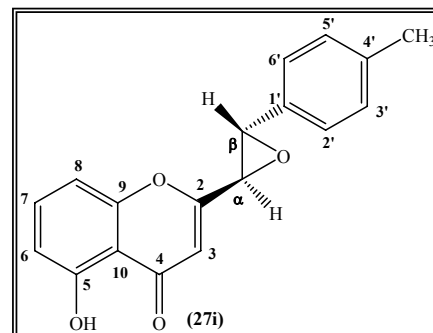
129,1 (C-3',5'); 133,3 (C-1'); 135,2 (C-4'); 135,7 (C-7); 156,3 (C-9); 160,9 (C-5); 163,9 (C-2); 183,0 (C-4);

EM/EI m/z (int. rel.): 314 ( $M^+$ , 40), 286 (55), 285 (100), 250 (39), 137 (28), 124 (10), 108 (12), 92 (10), 89 (57), 77 (5), 63 (12), 51 (7).

**trans-2-[1,2-epoxietil-2-(4-metilfenil)]-5-hidroxicromona (27i)**; (3 %); p.f. = 135-138°C;

EMAR (EI):  $C_{18}H_{14}O_4$  [ $M^+$ ]: calculado, 294,0892; encontrado, 294,0898;

RMN  $^1H$  (500 MHz):  $\delta$  = 2,38 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>); 3,77 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,7 Hz); 4,16 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,7 Hz); 6,37 (s, 1H, H-3); 6,82 (dd, 1H, H-6,  $J$  8,3 e 0,8 Hz); 6,90 (dd, 1H, H-8,  $J$  8,4 e 0,8 Hz); 7,22 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,3 Hz); 7,25 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,3 Hz); 7,54 (dd, 1H, H-7,  $J$  8,4 e 8,3 Hz); 12,41 (s, 1H, 5-OH);



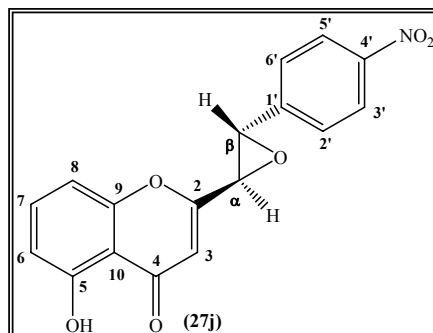
RMN  $^{13}C$  (125 MHz):  $\delta$  = 21,3 (4'-CH<sub>3</sub>); 58,3 (C- $\alpha$ ); 60,9 (C- $\beta$ ); 107,0 (C-8); 107,6 (C-3); 111,2 (C-10); 111,8 (C-6); 125,7 (C-2',6'); 129,5 (C-3',5'); 131,7 (C-1'); 135,6 (C-7); 139,3 (C-4'); 156,4 (C-9); 160,9 (C-5); 164,5 (C-2); 183,1 (C-4);

EM/EI m/z (int. rel.): 294 ( $M^+$ , 24), 266 (50), 265 (100), 250 (12), 237 (6), 22 (8), 137 (26), 135 (8), 119 (7), 103 (20), 91 (12), 89 (7), 78 (18), 77 (11), 65 (6), 63 (6), 51 (5).

**trans-2-[1,2-epoxietil-2-(4-nitrofenil)]-5-hidroxicromona (27j)**; (3 %); p.f. = 209-211°C;

EMAR (EI):  $C_{17}H_{11}NO_6$  [ $M^+$ ]: calculado, 325,0586; encontrado, 325,0590;

RMN  $^1H$ : 3,78 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  1,6 Hz); 4,34 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  1,6 Hz); 6,41 (s, 1H, H-3); 6,85 (dd, 1H, H-6,  $J$  8,2 e 0,7 Hz); 6,91 (dd, 1H, H-8,  $J$  8,4 e 0,7 Hz); 7,56 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,56 (dd, 1H, H-7,  $J$  8,4 e 8,2 Hz); 8,30 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 12,33 (s, 1H, 5-OH);



RMN  $^{13}C$ :  $\delta$  = 58,6 (C- $\alpha$ ); 59,3 (C- $\beta$ ); 107,0 (C-8); 108,4 (C-3); 111,2 (C-10); 112,1 (C-6); 124,1 (C-3',5'); 126,6 (C-2',6'); 135,8 (C-7); 141,9 (C-1'); 149,1 (C-4'); 156,3 (C-9); 160,9 (C-5); 163,0 (C-2); 182,9 (C-4);



**EM/EI m/z (int. rel.):** 325 ( $M^{+}$ , 100), 309 (16), 297 (27), 296 (59), 279 (9), 250 (72), 221 (14), 205 (17), 190 (10), 165 (10), 137 (16), 120 (12), 108 (28), 91 (29), 89 (48), 77 (15), 63 (34), 51 (19).

### **6.3.3.2 Utilização do iodosilbenzeno como oxidante**

O catalisador de salen Mn (III) (15,9 mg; 0,025 mmol) foi adicionado a uma solução de (*E*)-2-estirilcromona (**26a-e**) / (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona (**26f-j**) devidamente substituída (0,5 mmol) em acetonitrilo (4 ml). De seguida, adicionou-se *N*-óxido de piridíneo (23,8 mg; 0,25 mmol), iodosilbenzeno (0,22 g; 1,0 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 12 horas. Após este período a mistura reacional foi dissolvida em clorofórmio (20 ml), lavada com água (2 x 20 ml) e a fase orgânica foi recolhida e concentrada. Os processos de purificação e separação são os descritos para o método utilizando o peróxido de hidrogénio e que estão relatados na secção 5.3.3.1..

A caracterização estrutural dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 2-estirilcromonas, (**27a-e**) e dos  $\alpha,\beta$ -*trans*-epóxidos de 5-hidroxi-2-estirilcromonas, (**27f-j**) está descrita na secção 5.3.3.1. e os rendimentos obtidos por este método são os que se seguem: [(**27a**) 29 %, (**27b**) 10 %, (**27d**) 15 %, (**27e**) 4 %, (**27f**) 22 %, (**27g**) 12 %, (**27i**) 4 %, (**27j**) 7 %].

# CAPÍTULO 7

## BIBLIOGRAFIA



- 1 - D. N. Dhar in “*The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1981**, p. 5.
- 2 - D. N. Dhar in “*The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1981**, p. 201.
- 3 - A. M. S. Silva, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **1993**, p. 30.
- 4 - B. A. Bohm in “*The Flavonoids – Advances in Research Since 1986*”, Ed. J. B. Harbone, Chapman & Hall, Londres, **1994**, p. 387.
- 5 - T. W. Goodwin e E. I. Mercer in “*Introduction to Plant Biochemistry*”, 2ª Ed., Pergamon, Oxford, **1986**, p. 550.
- 6 - J. Rigandy e S. P. Kleney in “*Nomenclature of Organic Chemistry – IUPAC*”, Pergamon Press, Oxford, **1979**, p.169.
- 7 - A. M. S. Silva, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **1993**, p. 31.
- 8 - D. N. Dhar in “*The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1981**, p. 7.
- 9 - A. I. R. N. A. Barros, A. M. S. Silva, I. Alkorta e J. Elguero, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6513.
- 10 - B. A. Bohm in “*The Flavonoids – Advances in Research Since 1986*”, Ed. J. B. Harbone, Chapman & Hall, Londres, Grã-Bretanha, **1975**, p. 446 e 448.
- 11 - D. N. Dhar in “*The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1981**, p. 213.
- 12 - T. Habu, R. A. Flath, T. R. Mon e J. F. Morton, *J. Agric. Food Chem.*, **1985**, 33, 249.
- 13 - M. J. Greenberg, *J. Agric. Food Chem.*, **1981**, 29, 831.
- 14 - M. G. Heydanek e R. J. McGorrin, *J. Agric. Food Chem.*, **1981**, 29, 950.
- 15 - R. Jambunathan e U. Singh, *J. Agric. Food Chem.*, **1981**, 29, 1093.
- 16 - D. C. G. A. Pinto, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **1996**, p. 6.
- 17 - G. A. Molander, B. Singaram e H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 5024.
- 18 - G. P. Ellis in “*Chromenes, Chromanones and Chromones*” Ed. G. P. Ellis, John Willey & Sons, Nova Iorque, **1977**, p. 455.
- 19 - W. H. Gerwick, A. Lopez; G. D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz e A. Baez, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1979.
- 20 - W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **1989**, 52, 252.
- 21 - D. C. G. A. Pinto, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **1996**, p. 8.
- 22 - C. M. M. Santos, *Tese de Mestrado*, Universidade de Aveiro, **2000**, p. 9.

- 23** - D. C. G. A. Pinto, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **1996**, p. 10.
- 24** - W. A. Price, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2601.
- 25** - A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai e T. Patonay, *ARKIVOC*, **2004**, vi, 106.
- 26** - A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, H. R. Tavares, J. A. S. Cavaleiro, M. L. Jimeno e J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2031
- 27** - H. S. Mahal e K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1767.
- 28** - J. K. Makarandi e V. Kumari, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1919.
- 29** - H. L. Gaggad, K. N. Wadodkar e B. J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, **1985**, *24B*, 1244.
- 30** - F. Peixoto, A. I. R. N. A. Barros e A. M. S. Silva, *Biochem. Mol. Toxicol.*, **2002**, *16*, 220.
- 31** - N. Desideri, C. Conti, P. Mastromarino e F. Mastropaolo, *Antiviral Chem. Chemother.*, **2000**, *11*, 373.
- 32** - E. Fernandes, F. Carvalho, A. M. S. Silva, C. M. M. Santos, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro e M. L. Bastos, *J. Enz. Inhib.*, **2002**, *17*, 45.
- 33** - E. Fernandes, M. Carvalho, F. Carvalho, A. M. S. Silva, C. M. M. Santos, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro e M. L. Bastos, *Arch. Toxicol.*, **2003**, *77*, 500.
- 34** - P. Filipe, A. M. S. Silva, P. Morlière, C. M. Brito, L. K. Patterson, G. L. Hug, J. N. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J.-C. Mazière, J. P. Freitas e R. Santus, *Biochem. Pharmacol.*, **2004**, *67*, 2207.
- 35** - T. Katsuki in “*Transition Metals for Organic Synthesis*”, Ed. M. Beller e C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, **1998**, p. 271.
- 36** - P. Besse e H. Veschambre, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8885.
- 37** - H. B. Henbest, *Chem. Soc., Spec. Publ.*, **1965**, *19*, 83.
- 38** - R. C. Ewins, H. B. Henbest e M. A. McKervery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1967**, 1085.
- 39** - S. H. R. Abdi, R. I. Kureshy, N. H. Khan e R. V. Jasra, *Catal. Surveys Asia*, **2004**, *8*, 187.
- 40** - T. Katsuki e K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974.
- 41** - T. Katsuki in “*Transition Metals for Organic Synthesis*”, Ed. M. Beller e C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, **1998**, p.261.
- 42** - S. Juliá, J. Masana e J. C. Veja, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, 929.

- 43 - Parte 2, S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata e H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1982**, 1317.
- 44 - M. E. Lasterra-Sánchez e S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 1467.
- 45 - M. E. Lasterra-Sánchez, U. Felfer, P. Mayon, S. M. Roberts, S. R. Thornton e C. J. Todd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 343.
- 46 - W. Kroutil, M. E. Lasterra-Sánchez, S. J. Maddrell, P. Mayon, P. Morgan, S. M. Roberts, S. R. Thornton, C. J. Todd e M. Tüter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 2837.
- 47 - J. V. Allen, M. W. Cappi, P. D. Kary, S. M. Roberts, N. M. Williamson e L. E. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 3297.
- 48 - J. V. Allen, S. Bergeron, M. J. Griffiths, S. Mukherjee, S. M. Roberts, N. M. Williamson e L. E. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 3171.
- 49 - T. Geller, A. Gerlach, C. M. Krüger e H.-C. Miltzer, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5065.
- 50 - T. Geller, A. Gerlach, C. M. Krüger e H.-C. Miltzer, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 251, 71.
- 51 - B. Meunier, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1411.
- 52 - J. T. Groves, T. E. Nemo e R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1032.
- 53 - J. T. Groves, W. J. Jr. Kruper e R. C. Haushalter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6375.
- 54 - J. T. Groves e T. E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5786.
- 55 - A. Robert and B. Meunier, *New J. Chem.*, **1988**, 12, 885.
- 56 - J.-P. Renaud, P. Battioni, J. F. Bartoli e D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 888.
- 57 - J. P. Collman, J. I. Brauman, P. D. Hampton, H. Tanaka, D. S. Bohle e R. T. Hembre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7980.
- 58 - R. R. L. Martins, M. G. P. M. S. Neves, A. J. D. Silvestre, M. M. Q. Simões, A. M. S. Silva, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, P. Tagliatesta e C. Crestini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, 172, 33.
- 59 - S. L. H. Rebelo, M. M. Q. Simões, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Chem. Commun.*, **2004**, 608.
- 60 - S. L. H. Rebelo, M. M. Q. Simões, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, P. Tagliatesta e J. A. S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 232, 135.
- 61 - J. T. Groves e R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5791.

- 62 - S. O'Malley e T. Kodadek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9116.
- 63 - K. Konishi, K. I. Oda, K. Nishida, T. Aida e S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1313.
- 64 - E. G. Samsel, K. Srinivasan e J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7606.
- 65 - W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson e E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2801.
- 66 - R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto e T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7345.
- 67 - E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker e L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063.
- 68 - E. N. Jacobsen, W. Zhang e M. L. Güler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6703.
- 69 - M. Palucki, P. J. Pospisil, W. Zhang e E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9333.
- 70 - S. Chang, R. M. Heid e E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 669.
- 71 - H. Sasaki, R. Irie e T. Katsuki, *Synlett*, **1993**, 300.
- 72 - N. Hosoya, R. Irie e T. Katsuki, *Synlett*, **1993**, 261.
- 73 - N. Hosoya, A. Hatayama, R. Irie, H. Sasaki e T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4311.
- 74 - T. Kuroki, T. Hamada e T. Katsuki, *Chem. Lett.*, **1995**, 339.
- 75 - J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie e C. M. Zepp, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1939.
- 76 - T. Flessner e S. Doye, *J. Prakt. Chem.*, **1999**, *341*, 436.
- 77 - T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *140*, 189.
- 78 - T. Katsuki, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1996**, *113*, 87.
- 79 - T. Schwenkreis e A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4785.
- 80 - P. Pietikäinen, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 941.
- 81 - K. Srinivasan, P. Michaud e J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2320.
- 82 - Y. N. Ito e T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4325.
- 83 - T. Hamada, T. Fukuda, H. Imanishi e T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 515.
- 84 - K. S. Reddy, L. Solà, A. Moyano, M. A. Pericàs e A. Riera, *Synthesis*, **2000**, 165.
- 85 - N. H. Lee, A. R. Muci e E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5055.
- 86 - E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa e L. E. Martínéz, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4323.
- 87 - P. Pietikäinen, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1001.

- 88 - M.-K. Wong, L.-M. Ho, Y.-S. Zheng, C.-Y. Ho e D. Yang, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2587.
- 89 - W. Adam, L. Hadjiarapoglou e A. Smerz, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 227.
- 90 - A.-M. Lluch, F. Sánchez-Baeza, A. Messegueuer, C. Fusco e R. Curci, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6299.
- 91 - T. Patonay, G. Tóth e W. Adam, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5055.
- 92 - W. Adam, D. Golsch, L. Hadjiarapoglou e T. Patonay, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 7292.
- 93 - A. Lévai, T. Patonay, A. Székely, E. B. Vass, W. Adam e J. Jekő, *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 37, 1065.
- 94 - W. Adam, R. T. Fell, A. Lévai, T. Patonay, K. Peters, A. Simon e G. Tóth, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 9, 1121.
- 95 - A. Lévai, W. Adam, R. T. Fell, R. Gessner, T. Patonay, A. Simon e G. Tóth, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13105.
- 96 - A. Lévai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay e V. L. M. Silva, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3213.
- 97 - R. Irie, K. Noda, Y. Ito e T. Katsuki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 481.
- 98 - K. Srinivasan, P. Michaud e J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2309.
- 99 - T. Hamada, R. Irie e T. Katsuki, *Synlett*, **1994**, 479.
- 100 - N. H. Lee e E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6533.
- 101 - S. Chang, N. H. Lee e E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6939.
- 102 - S. Chang, J. M. Galvin e E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6937.
- 103 - B. D. Brandes e E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4378.
- 104 - T. Fukuda, R. Irie e T. Katsuki, *Synlett*, **1995**, 197.
- 105 - B. D. Brandes e E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5123.
- 106 - W. Zhang e E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2296.
- 107 - A. Hatayama, N. Hosoya, R. Irie e T. Katsuki, *Synlett*, **1992**, 407.
- 108 - N. Hosoya, A. Hatayama, K. Yanai, H. Fujii, R. Irie e T. Katsuki, *Synlett*, **1993**, 641.
- 109 - R. Irie, K. Noda, Y. Ito e T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1055.
- 110 - M. T. Gunter e P. Turner, *Coord. Chem. Rev.*, **1991**, 108, 115.
- 111 - J. T. Groves e W. J. Kruper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 7613.
- 112 - C. T. Dalton, K. M. Ryan, V. M. Wall, C. Bousquet e D. G. Gilheany, *Top. Catal.*, **1998**, 5, 75.
- 113 - R. Irie, T. Hashihayata, T. Katsuki, M. Akita e Y. Moro-oka, *Chem. Lett.*, **1998**, 1041.



- 114 - Y. N. Ito e T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, 72, 603.
- 115 - P.-O. Norrby, C. Linde e B. Åkermark, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11035.
- 116 - A. S. Jepsen, M. Roberson, R. G. Hazel e K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **1998**, 1599.
- 117 - Y. Noguchi, R. Irie, T. Fukuda e T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4533.
- 118 - K. N. Houk, N. C. DeMello, K. Condroski, J. Fennen e T. Kasuga in *Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry (ECHET96)*, ed. por H. S. Rzepa, J. P. Snyder e C. Leach, "The Royal Society of Chemistry", Londres, 24 de Junho a 22 de Julho de **1996**.
- 119 - R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, S. Singh, I. Ahmed, R. S. Shukla e R. V. Jasra, *J. Catal.*, **2003**, 219, 1.
- 120 - C. Linde, M. F. Anderlund e B. Åkermark, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5597.
- 121 - Y. G. Abashkin e S. K. Burt, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 59.
- 122 - H. Fu, G. C. Look, W. Zhang, E. N. Jacobsen e C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6497.
- 123 - L. Cavallo e H. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 589.
- 124 - A. M. S. Silva, H. R. Tavares, A. I. N. R. A. Barros e J. A. S. Cavaleiro, *Spectrosc. Lett.*, **1997**, 30, 1655.
- 125 - C. Lauret e S. M. Roberts, *Aldrichimica Acta*, **2002**, 35, 47.
- 126 - P. L. Anelli, S. Bandi, F. Montanari e S. Quici, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 779.
- 127 - L. Shu e Y. Shi, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 8807.
- 128 - E. Weitz e A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1921**, 54, 2327.
- 129 - B. Boyer, A. Hambardzoumian, J.-P. Roque e N. Beylerian, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6147.
- 130 - F. Gao, K. F. Johnson e J. B. Schlenoff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1995**, 269.
- 131 - H. M. Chawla e S. K. Sharma, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 1611.
- 132 - M. Bennett, A. J. Burke e W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7163.
- 133 - K. Irie, N. Hosoya e T. Katsuki, *Synlett*, **1994**, 255.
- 134 - G. Battistuzzi, S. Cacchi e G. Fabrizi, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 777.
- 135 - C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai e T. Patonay, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *aceite para publicação*.
- 136 - U. Engelhardt e T. Linker, *Chem. Commun.*, **2005**, 1152.

- 137 - C. Linde, N. Koliai, P.-O. Norrby e B. Åkermark, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 2568.
- 138 - S.-E. Park, W. J. Song, Y. O. Ryu, M. H. Lim, R. Song, K. M. Kim e W. Nam, *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99, 424.
- 139 - D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *New J. Chem.*, **2000**, 24, 85.
- 140 - C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay e A. Lévai, *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 43, 1319.
- 141 - P. Pietikäinen, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4319.
- 142 - A. Thellend, P. Battioni e D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1035.
- 143 - A. Mckillop e W. R. Sanderson, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 6145.
- 144 - J. Muzart, *Synthesis*, **1995**, 1325.
- 145 - R. Borges-Argáez, M. E. P. Díaz, P. G. Waterman e L. M. Peña-Rodríguez, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, 6, 5.
- 146 - P. S. Kulkarni, H. V. Kamath e S. N. Kulkarni, *Org. Mass Spectrom.*, **1984**, 19, 334.
- 147 - D. H. Williams e I. Fleming in “*Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*”, 4ª Ed., McGraw-Hill, Londres, **1989**, p. 177.
- 148 - R. M. Silverstein, G. C. Bassler e T. C. Morrill in “*Spectroscopic Methods in Organic Compounds*”, 5ª Ed., John Wiley & Sons, Londres, **1991**, p. 11.
- 149 - F. H. Guidulgi, M. J. Pestchanker, J. Kavka e P. Joseph-Nathan, *Org. Mass Spectrom.*, **1984**, 19, 502.
- 150 - D. Pavia, G. Lampman e G. Kriz in “*Introduction to Spectroscopy*”, Harcourt College Publishers, 3ª Ed., Filadélfia, EUA, **2001**, p. 420.
- 151 - F. H. Guidulgi, C. E. Ardanaz, J. Kavka, M. E. Garibay e P. Joseph-Nathan, *Org. Mass Spectrom.*, **1986**, 21, 117.
- 152 - *Dictionary of Organic Compounds*, 6th Edition, Volume 3, Chapman & Hall, Londres, **1996**, p. 2889.
- 153 - A. R. Alcântara, J. M. Marinas e J. V. Sinisterra, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1515.
- 154 - D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, A. Lévai, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay e J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2593.
- 155 - A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro e J. Elguero, *Liebigs Ann.*, **1997**, 2065.
- 156 - D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai e T. Patonay, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 217.
- 157 - J. S. Vieira, *Tese de Mestrado*, Universidade de Aveiro, **2000**, p. 101.

- 158** - D. C. G. A, Pinto, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1887.
- 159** - D. T. Patoilo, *Tese de Doutorado*, Universidade de Aveiro, **2005**, p. 248.
- 160** - R. Bernini, E. Mincione, A. Coratti, G. Fabrizi e G. Battistuzzi, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 967.
- 161** - M. A. Smith, R. M. Neumann e R. A. Webb, *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5, 425.
- 162** - T. Patonay, A. Lévai, C. Nemes, T. Timár, G. Toth e W. Adam, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5375.

# Novas rotas de síntese de 2,3-diarilxantonas

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>213</b>
1.1 XANTONAS: OCORRÊNCIA NA NATUREZA .....	213
1.2 NOMENCLATURA.....	214
1.2.1 <i>Nomenclatura de compostos intermediários na síntese de xantonas.....</i>	<i>214</i>
1.2.1.1 Nomenclatura de 2'-acetiloxiacetofenonas e 2'-cinamoiloxiacetofenonas.....	214
1.2.1.2 Nomenclatura de 1-(2-hidroxifenil)-1,3-butanodionas / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenonas e 5-fenil-1-(2-hidroxifenil)-4-penteno-1,3-dionas / 5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	215
1.2.1.3 Nomenclatura de derivados do tipo cromona .....	216
1.2.2 <i>Nomenclatura de xantonas .....</i>	<i>216</i>
1.3 SÍNTESE DE XANTONAS .....	217
1.4 ACTIVIDADE BIOLÓGICA DE XANTONAS .....	224
1.5 A IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DE XANTONA.....	226
<b>FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-CARBONO CATALISADA POR COMPLEXOS DE PALÁDIO..</b>	<b>227</b>
2.1 INTRODUÇÃO .....	229
2.2 EFEITO DO SUBSTRATO.....	231
2.3 CONSIDERAÇÕES MECANÍSTICAS.....	233
<b>SÍNTESE DE DERIVADOS DO TIPO XANTONA.....</b>	<b>237</b>
3.1 PROTECÇÃO DE GRUPOS HIDROXILO.....	239
3.2 SÍNTESE DE (E)-3-BROMO-2-ESTIRILCROMONAS .....	243
3.2.1 <i>Partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas.....</i>	<i>243</i>
3.2.2 <i>Partindo de 2'-cinamoiloxiacetofenonas.....</i>	<i>249</i>
3.3 SÍNTESE DE 2,3-DIARILXANTONAS .....	255
3.3.1 <i>Partindo da 3-bromo-2-metilcromona.....</i>	<i>255</i>
3.3.1.1 Síntese de (E)-2-metil-3-estirilcromonas.....	255
3.3.1.2 Síntese de (E,E)-2,3-diestirilcromonas.....	257
3.3.1.3 Síntese de 2,3-diarilxantonas a partir de (E,E)-2,3-diestirilcromonas .....	258
3.3.2 <i>Partindo de (E)-3-bromo-2-estirilcromonas.....</i>	<i>259</i>
3.4 SÍNTESE DE 2,3-DIARILXANTONAS POLI-HIDROXILADAS .....	266
<b>CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS NA SÍNTESE DE 2,3-DIARILXANTONAS.....</b>	<b>269</b>
4.1 CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) .....	271
4.1.1 <i>Caracterização de 2'-acetiloxiacetofenonas .....</i>	<i>271</i>
4.1.2 <i>Caracterização de 2'-cinamoiloxiacetofenonas .....</i>	<i>273</i>
4.1.3 <i>Caracterização de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas.....</i>	<i>280</i>
4.1.4 <i>Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxi-1,4-pentadieno-4-onas .....</i>	<i>283</i>
4.1.5 <i>Caracterização de 3-bromo-2-metilcromonas.....</i>	<i>290</i>
4.1.6 <i>Caracterização de (E)-2-metil-3-estirilcromonas .....</i>	<i>293</i>
4.1.7 <i>Caracterização de (E,E)-2,3-diestirilcromonas .....</i>	<i>296</i>
4.1.8 <i>Caracterização de (E)-3-bromo-2-estirilcromonas.....</i>	<i>301</i>
4.1.9 <i>Caracterização de 2,3-diarilxantonas metoxiladas.....</i>	<i>306</i>
4.1.9.1 Caracterização de 2,3-diarilxantonas metoxiladas não substituídas no anel A.....	306
4.1.9.2 Caracterização de 2,3-diarilxantonas substituídas no anel A com grupos metoxilo nas posições 6-, 8- e 6,8-.	314
4.1.10 <i>Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas metoxiladas.....</i>	<i>322</i>
4.1.10.1 Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas metoxiladas não substituídas no anel A.....	322
4.1.10.2 Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas substituídas no anel A com grupos metoxilo nas posições 6-, 8- e 6,8- .....	327
4.1.11 <i>Caracterização de 2,3-diaril-8-hidroxixantonas .....</i>	<i>334</i>
4.1.12 <i>Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas.....</i>	<i>338</i>
4.1.12.1 Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A.....	338
4.1.12.2 Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas substituídas no anel A com um grupo 8-hidroxilo	346
4.2 CARACTERIZAÇÃO POR ESPECTROMETRIA DE MASSA (EM) .....	350

<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>355</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>359</b>
6.1 REAGENTES, SOLVENTES, SÍLICAS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	361
6.2 PROTECÇÃO DE GRUPOS HIDROXILO DE ACETOFENONAS .....	361
6.2.1 <i>Síntese da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona e da 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona</i> .....	361
6.2.2 <i>Síntese da 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona</i> .....	362
6.2.3 <i>Síntese de 2'-hidroxiacetofenonas metoxiladas</i> .....	362
6.3 PROTECÇÃO DE GRUPOS HIDROXILO DE BENZALDEÍDOS E ÁCIDOS CINÂMICOS .....	363
6.3.1 <i>Protecção de grupos hidroxilo de benzaldeídos</i> .....	363
6.3.2 <i>Protecção de grupos hidroxilo de ácidos cinâmicos</i> .....	364
6.3.2.1 Metilação de ácidos hidroxicinâmicos.....	364
6.3.2.2 Hidrólise de metoxicinamatos de metilo .....	365
6.4 SÍNTESE DE (E)-3-BROMO-2-ESTIRILCROMONAS.....	365
6.4.1 <i>Partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas</i> .....	365
6.4.1.1 Síntese de 2'-acetiloxiacetofenonas.....	365
6.4.1.2 Síntese de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas .....	368
6.4.1.3 Síntese de 3-bromo-2-metilcromonas.....	371
6.4.1.4 Síntese de (E)-3-bromo-2-estirilcromonas.....	373
6.4.2 <i>Partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas</i> .....	375
6.4.2.1 Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas .....	375
6.4.2.2 Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas .....	381
6.4.2.3 Síntese de (E)-3-bromo-2-estirilcromonas.....	387
6.5 SÍNTESE DE 2,3-DIARILXANTONAS .....	391
6.5.1 <i>Partindo da 3-bromo-2-metilcromona</i> .....	391
6.5.1.1 Síntese de (E)-2-metil-3-estirilcromonas.....	391
6.5.1.2 Síntese de (E,E)-2,3-diestirilcromonas .....	393
6.5.1.3 Síntese de 2,3-diarilxantonas.....	396
6.5.2 <i>Partindo de (E)-3-bromo-2-estirilcromonas</i> .....	400
6.6 SÍNTESE DE 2,3-DIARILXANTONAS POLI-HIDROXILADAS.....	437
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>447</b>

# PART E II

SÍNTESE DE  
2,3-DIARILXANTONAS



# CAPÍTULO 1

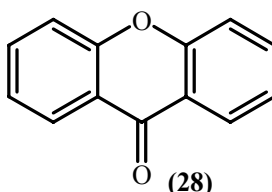
## INTRODUÇÃO





## 1.1 Xantonas: Ocorrência na natureza

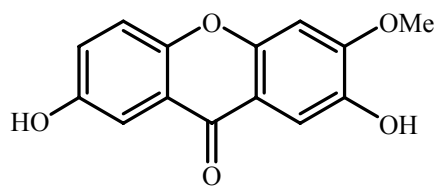
As xantonas são compostos fenólicos heterocíclicos que têm por base o núcleo de dibenzo- $\gamma$ -pirona (**28**).<sup>1</sup>



A ocorrência natural das xantonas é bastante restrita.<sup>2</sup> Encontram-se distribuídas pelo Reino Vegetal, ocorrendo principalmente em duas famílias de plantas superiores: Guttiferae e Gentianaceae.<sup>3</sup> Esporadicamente podem encontrar-se também noutras famílias de plantas bem como em fungos, líquenes e fetos.<sup>3-6</sup>

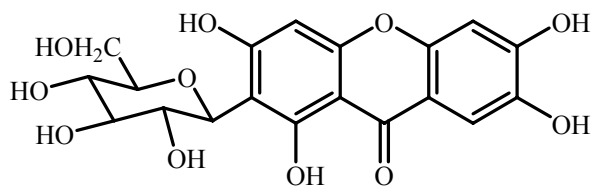
A primeira xantona foi isolada em 1821, a partir de *Gentiana luteae* tendo sido designada por gentisina (1,8-di-hidroxi-3-metoxixantona, **29**).<sup>4</sup> A xantona não substituída ainda não foi reportada como produto natural, no entanto, em 2002 Oldenburg *et al.* descreveram a ocorrência desta xantona em petróleos extraídos em águas norueguesas.<sup>7</sup> Estes autores sugerem que este produto se formaria por oxidação do xanteno na jazida ou poderia ser originado por geossíntese de precursores aromáticos.

As xantonas naturais aparecem frequentemente substituídas com grupos metoxilo, hidroxilo, alquilo, isopentenilo e glicosilo, podendo apresentar-se na forma monomérica (exemplo **29-31**),<sup>8,9</sup> dimérica (exemplo **32**),<sup>10</sup> policíclica (exemplo **33**)<sup>11</sup> ou do tipo xantonolignóide (exemplo **34a** e **34b**).<sup>12</sup>



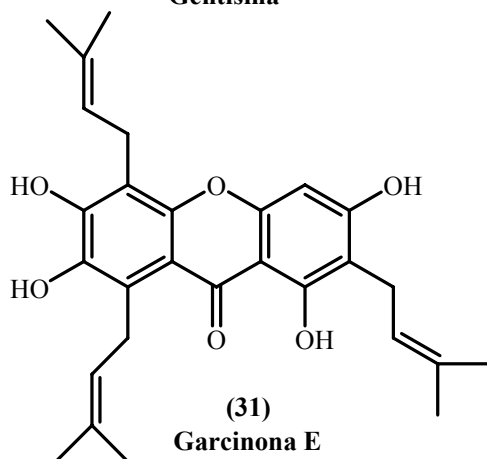
(29)

Gentisina



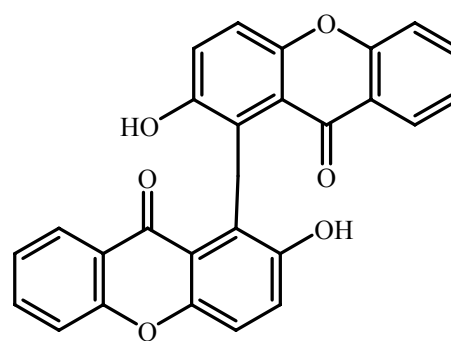
(30)

Mangiferina



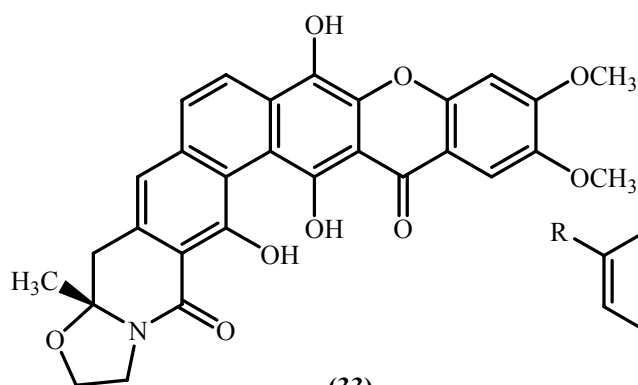
(31)

Garcinona E



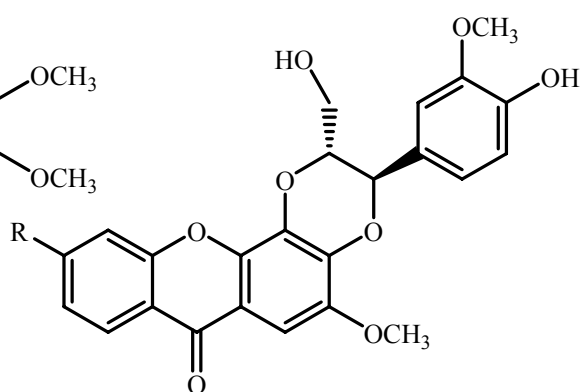
(32)

Ploiarixantona



(33)

Cervinomicina A<sub>1</sub>



(34a) R = H Quielcorina

(34b) R = OCH<sub>3</sub> 6-Metoxiquielcorina

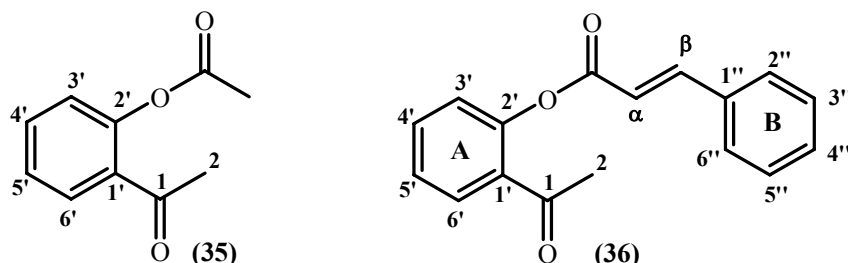
## 1.2 Nomenclatura

### 1.2.1 Nomenclatura de compostos intermediários na síntese de xantonas

#### 1.2.1.1 Nomenclatura de 2'-acetiloxiacetofenonas e 2'-cinamoíloxiacetofenonas

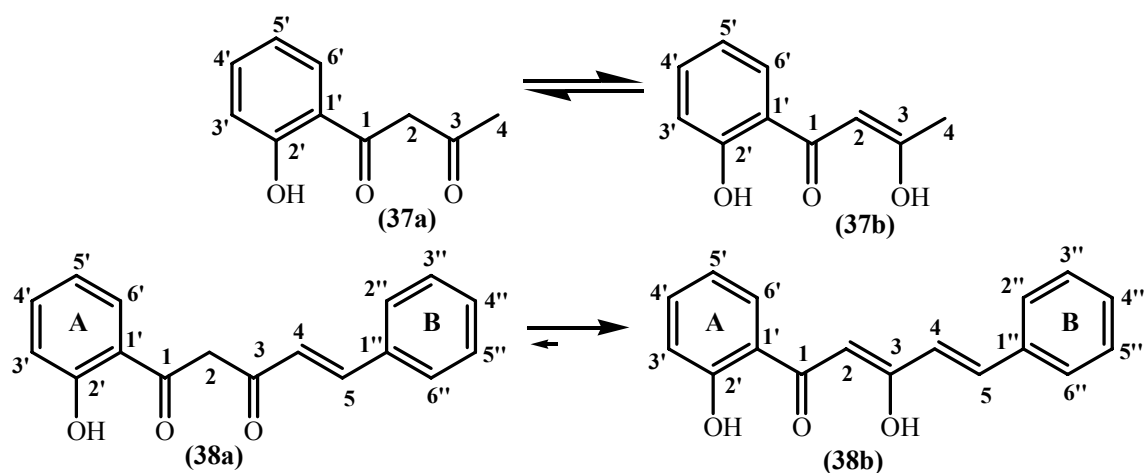
As acetofenonas acetiladas são compostos intermediários na síntese de 2-metilcromonas enquanto que as acetofenonas cinamoíladadas são intermediários na síntese de

(*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas. O sistema de numeração é o indicado respectivamente pelas estruturas (35) e (36), o qual é recomendado pela IUPAC.<sup>13,14</sup>



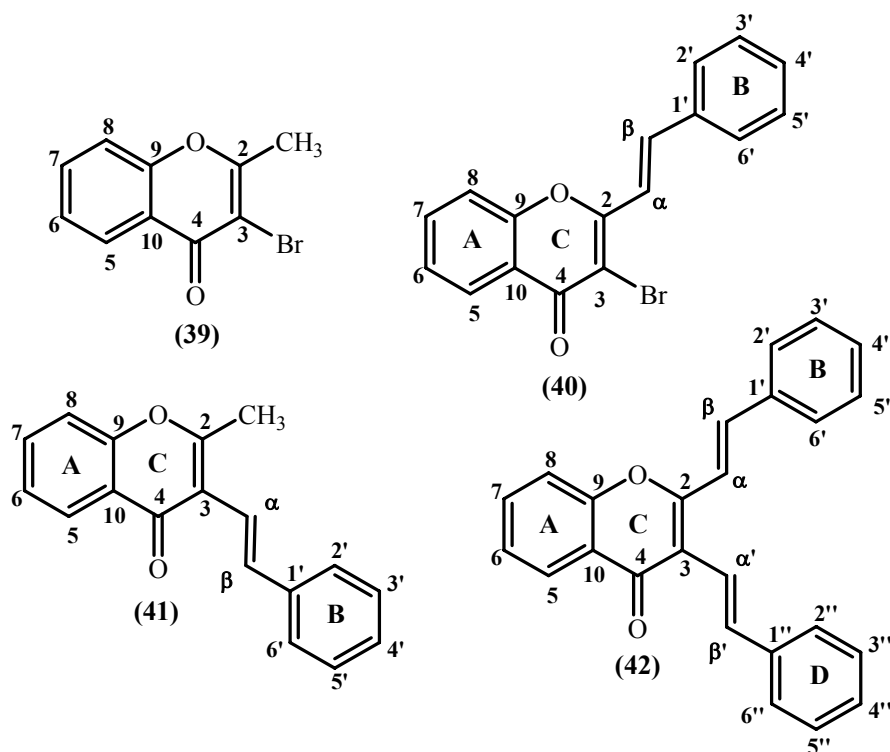
### 1.2.1.2 Nomenclatura de 1-(2-hidroxifenil)-1,3-butanodionas / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenonas e 5-fenil-1-(2-hidroxifenil)-4-penteno-1,3-dionas / 5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas

As 1,3-butanodionas (37a) / 2-butenonas (37b) são compostos intermediários na síntese de 2-metilcromonas (39) e as 4-penteno-1,3-dionas (38a) / 2,4-pentadieno-1-onas (38b) são compostos intermediários na síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (40) e foram considerados como compostos de cadeia alifática insaturada com uma (37b e 38b) ou duas (37a e 38a) funções cetônicas.<sup>13,14</sup>



### 1.2.1.3 Nomenclatura de derivados do tipo cromona

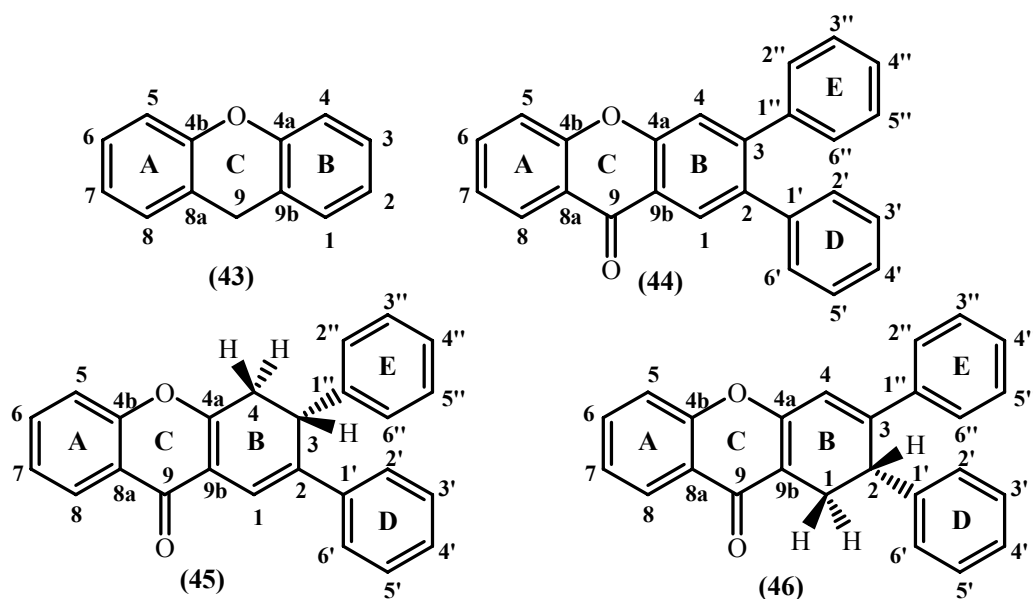
As cromonas cuja síntese e caracterização estrutural será descrita ao longo deste trabalho, são compostos com esqueleto estrutural do tipo (39-42). As 3-bromo-2-metilcromonas (39), como o seu nome indica, possuem na posição 2 um grupo metilo e na posição 3 um átomo de bromo; as (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (40) possuem no carbono C-2 um grupo estirilo e no carbono C-3 um átomo de bromo; as (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (41) possuem o grupo estirilo na posição 3 e as (*E,E*)-2,3-di-estirilcromonas (42) possuem dois grupos estirilos, um na posição 2 e outro na posição 3. O sistema de numeração que será usado neste trabalho é o que está apresentado nas estruturas 39-42.<sup>13,14</sup> Os grupos estirilo das cromonas 40-42 apresentam sempre uma estereoquímica *trans*.



### 1.2.2 Nomenclatura de xantonas

Neste trabalho foram sintetizadas 2,3-diarilxantonas, compostos com o esqueleto estrutural igual ao indicado em (44). A nomenclatura do núcleo de xantona e o seu sistema de numeração são uma adaptação da recomendação da IUPAC para o núcleo do xanteno (43).<sup>15</sup> No entanto, o sistema de numeração dos átomos de carbono quaternários é

controverso.<sup>16,17</sup> Tendo em conta os estudos relacionados com a elucidação estrutural de xantonas por RMN de  $^{13}\text{C}$ , tornou-se necessário optar por uma numeração e a de *Frahm et al.*<sup>16</sup> foi a adoptada neste trabalho. Na síntese destes compostos são também isolados compostos semi-oxidados derivados de 2,3-diarilxantona, por exemplo 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantona (**45**) e 2,3-diaril-1,2-di-hidroxantona (**46**).



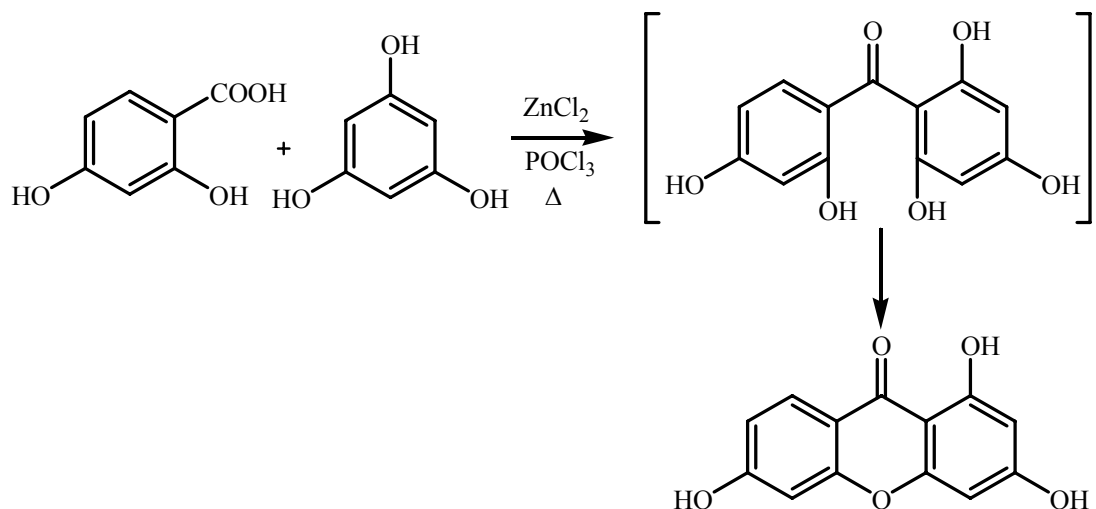
### 1.3 Síntese de xantonas

São inúmeras as metodologias aplicadas na síntese de xantonas. Far-se-à de seguida apenas uma ligeira abordagem aos métodos mais utilizados na síntese deste tipo de compostos.

Um dos primeiros métodos de síntese de xantonas data do final do século XIX e foi desenvolvido por Michael<sup>18</sup> e Kostanecki.<sup>19</sup> Este método envolvia o aquecimento de um fenol com um ácido *o*-hidroxibenzóico em anidrido acético. Desde então, outras rotas de síntese com melhores rendimentos e condições experimentais mais suaves foram desenvolvidas.<sup>20</sup>

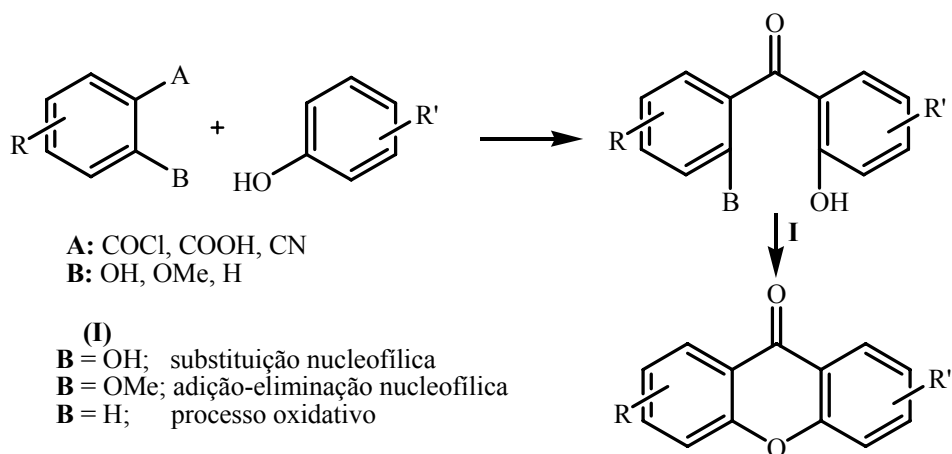
Um dos métodos mais reportados na literatura para a síntese de xantonas é o método desenvolvido por *Grover, Shah e Shah* (Esquema XXXIII).<sup>21</sup> Consiste na reacção de um ácido salicílico adequadamente substituído com o fenol apropriado, na presença de cloreto

de zinco e cloreto de fosforilo. Este método origina directamente o derivado de xantona se o intermediário benzofenona possuir um grupo hidroxilo nas posições 6 ou 6', de forma a possibilitar a ciclização.



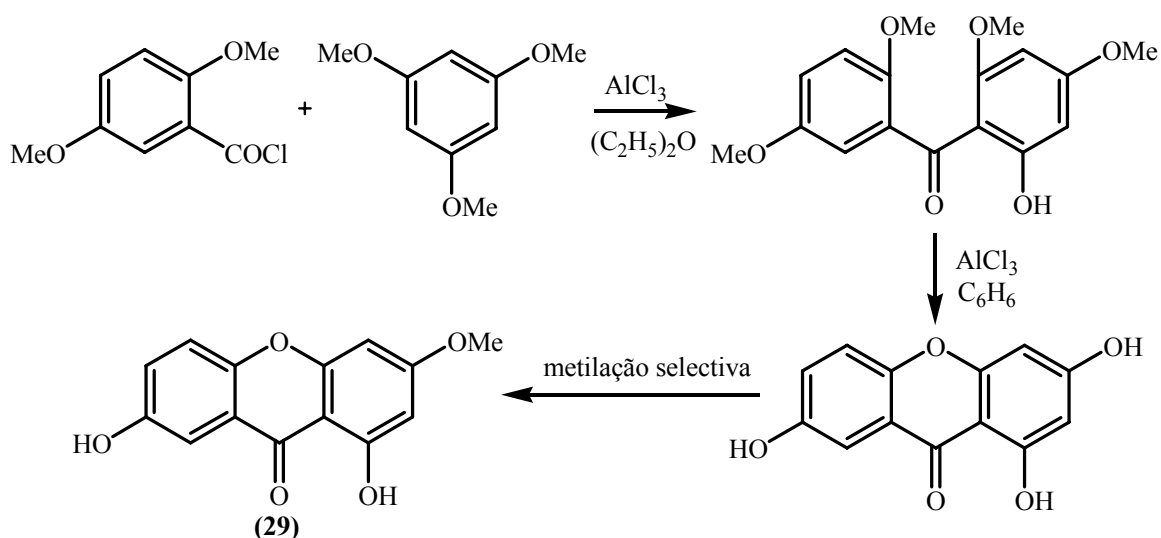
ESQUEMA XXXIII

Um outro método de síntese de xantonas envolve a *acilação de Friedel-Crafts* de um derivado fenólico com cloretos de benzoílo apropriadamente substituídos, seguido de ciclização da benzofenona obtida (Esquema XXXIV).<sup>20,22-24</sup>



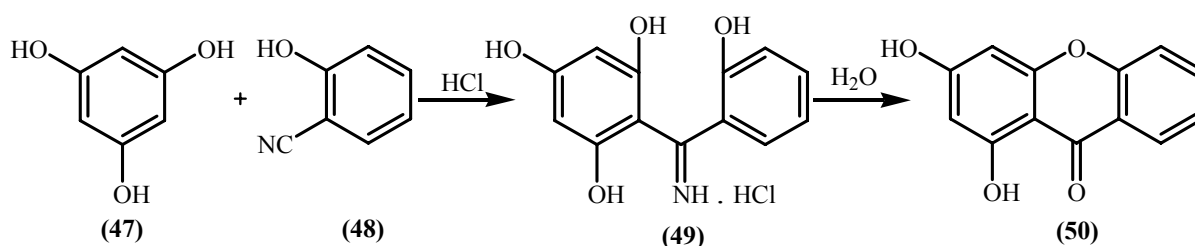
ESQUEMA XXXIV

A gentisina (**29**) (primeira xantona natural isolada) foi sintetizada por este método, em que o derivado de benzofenona é obtido, à temperatura ambiente na presença de  $\text{AlCl}_3$  e usando éter etílico como solvente (Esquema XXXV).<sup>1</sup>



ESQUEMA XXXV

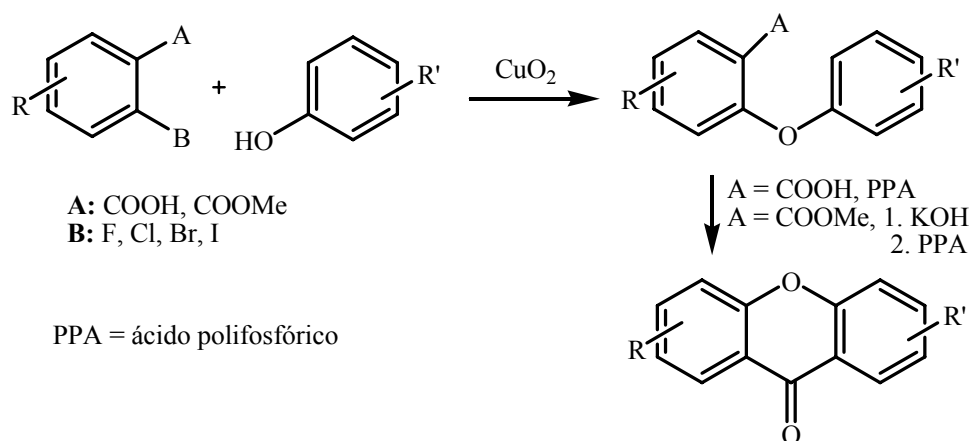
Quando se utilizam *o*-hidroxibenzonitrilos, o núcleo de xantona é obtido após o derivado imínico sofrer um processo de hidrólise. Este método conhecido como método de Robinson-Nishikawa, em que o floroglucinol (47) é condensado com o salicilonitrilo (48) originando o hidrocloreto de 2,4,6,2'-tetra-hidroxidifenil-cetimina (49). Esta, após tratamento com meio ácido aquoso, leva à formação da 1,3-di-hidroxixantona (50) (Esquema XXXVI).<sup>1</sup>



ESQUEMA XXXVI

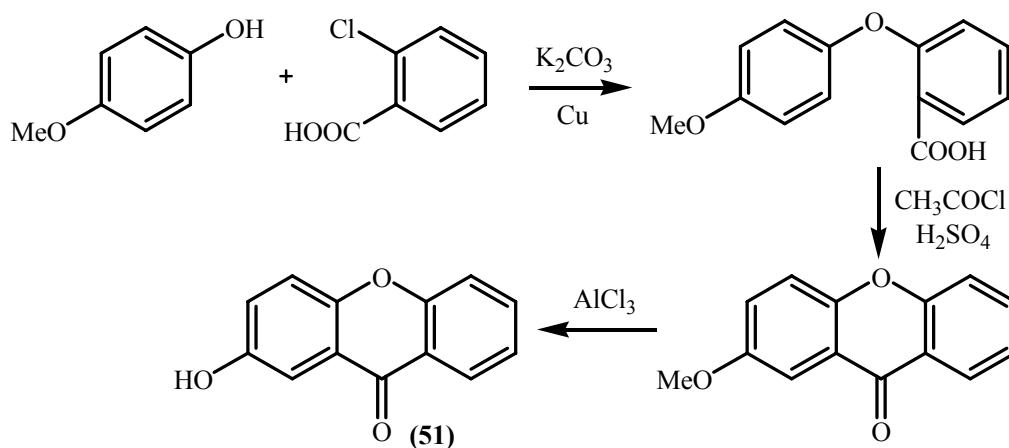
A condensação de Ullmann é outra metodologia usada para a síntese de xantonas. A reacção de fenolatos de sódio com ácidos benzóicos possuindo átomos de halogénio nas posições *orto* origina derivados do tipo éter diarílicos. A formação do anel heterocíclico é acompanhada por cicloacilação aromática electrofílica intramolecular dos ácidos 2-ariloxibenzóicos (Esquema XXXVII).<sup>4,25</sup>





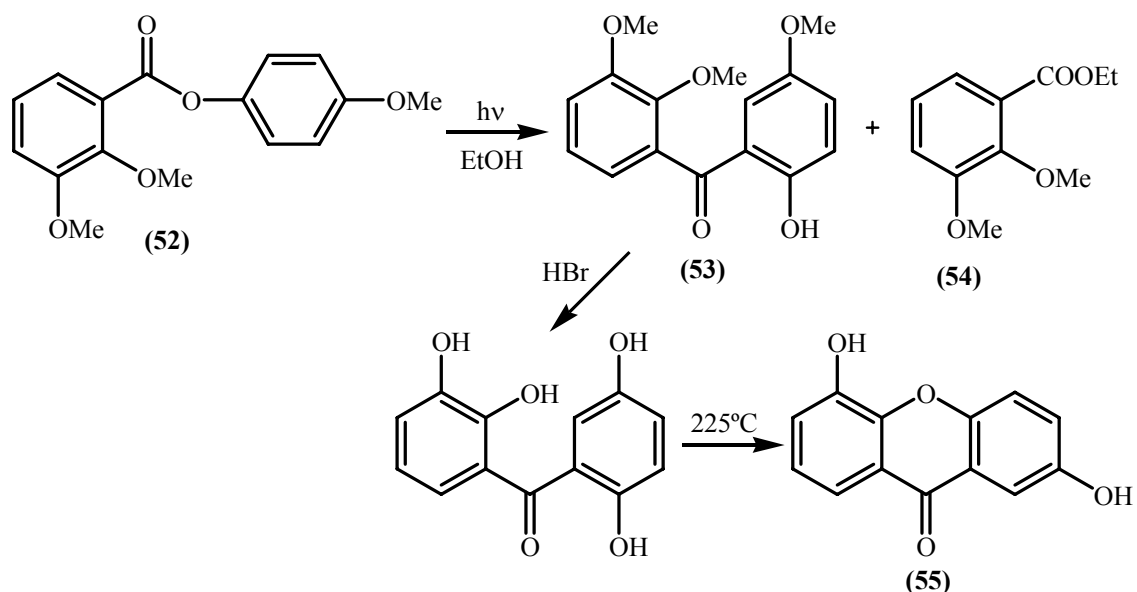
### ESQUEMA XXXVII

Este método foi utilizado para sintetizar a 2-hidroxixantona (**51**), a primeira monohidroxixantona encontrada no Reino Vegetal, isolada a partir da *Mannea americana* L. (Esquema XXXVIII).<sup>26</sup>



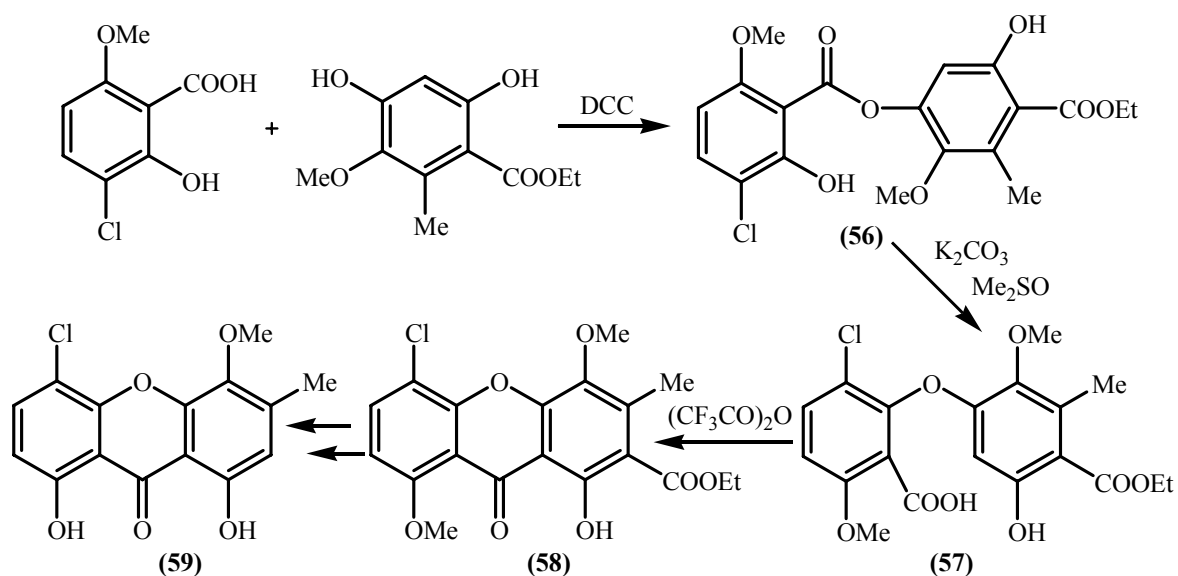
### ESQUEMA XXXVIII

A obtenção de derivados do tipo xantona pode também ser efectuada a partir de ésteres diarilícos.<sup>27-30</sup> Um exemplo prático deste método é a síntese da 2,5-di-hidroxixantona (**55**).<sup>22</sup> A 2-hidroxi-2',3',5-trimetoxibenzofenona (**53**) é obtida por um fotorrearranjo de Fries do 2,3-dimetoxibenzoato de *p*-metoxifenilo (**52**), que após desmetilação e ciclodesidratação conduz à formação da xantona (**55**). Na fotorreacção de Fries obteve-se ainda o 2,3-dimetoxibenzoato de etilo (**54**) como produto secundário (Esquema XXXIX).



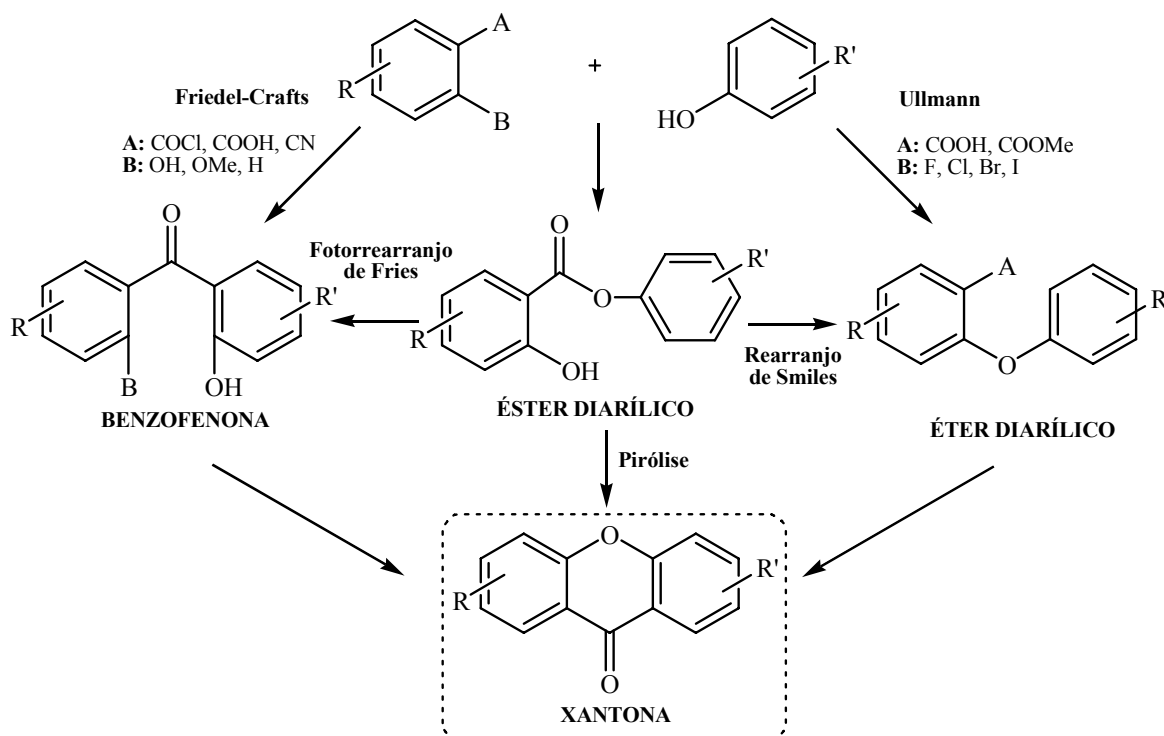
ESQUEMA XXXIX

A utilização do *rearranjo de Smiles*<sup>31</sup> na formação de derivados do tipo éter diarílicos a partir de ésteres diarílicos foi uma das vias usadas por Elix *et al.* na síntese de derivados de xantona naturais.<sup>32</sup> O esquema XL apresenta a rota de síntese da xantona (59). Assim, a condensação do ácido 3-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzoico com o 4,6-di-hidroxi-2-metil-3-metoxibenzoato de etilo, na presença de *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) originou o éster (56). Este foi tratado com  $K_2CO_3$  em DMSO anidro, provocando a transposição de Smiles e a formação do ácido carboxílico (57). A ciclização deste composto com anidrido trifluoroacético conduziu à formação da xantona (58), e depois de algumas transformações à xantona (59) (Esquema XL).



ESQUEMA XL

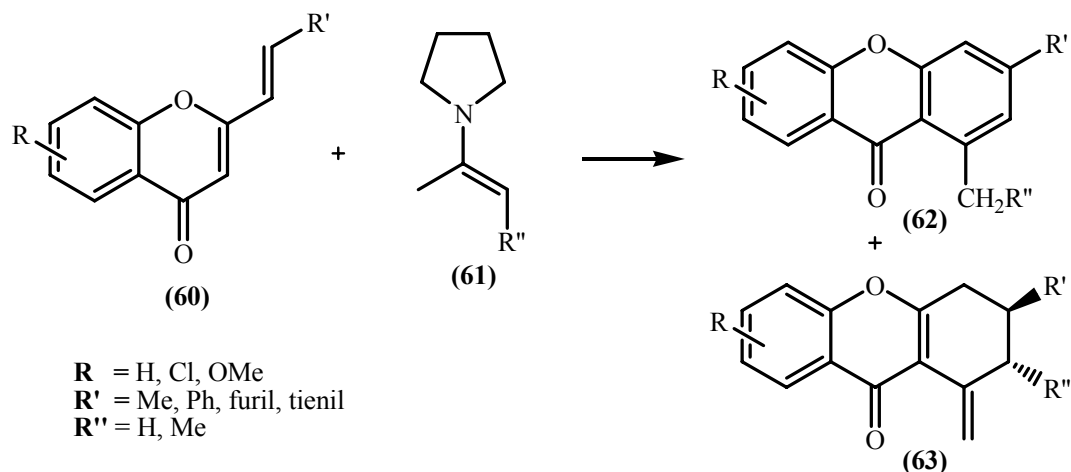
Em resumo, a síntese de derivados contendo o núcleo de xantona envolve a ligação de dois anéis benzênicos através de uma estrutura de tipo pirano. O grupo carbonilo pode ser introduzido a partir da acilação de Friedel-Crafts e variantes bem como através da transposição de Fries. A ligação éter pode ser estabelecida intermolecularmente usando o método de Ullmann, ou intramolecularmente através de um mecanismo de substituição nucleofílica aromática ou de uma transposição de Smiles. A literatura reporta ainda a formação do núcleo de xantona directamente a partir de ésteres diarílicos através de um processo de pirólise.<sup>33,34</sup> O esquema XLI apresenta as principais rotas de síntese de unidades do tipo xantona.



Existem outros métodos de síntese de xantonas reportados na literatura. Alguns envolvem a modificação experimental dos métodos clássicos descritos anteriormente; outros envolvem a utilização de diferentes reagentes de partida para a síntese de estruturas complexas que incluem o núcleo de xantona.<sup>1,20</sup>

Na literatura, a presença de xantonas contendo grupos substituintes arilo são escassas e não foram encontrados derivados do tipo xantona, naturais ou sintéticos, que possuam a substituição 2,3-diarilo. Uma patente europeia descreve o uso da 2-fenilxantona como solvente na síntese, por polimerização, de policetonas aromáticas cristalinas,<sup>35</sup> enquanto Kelkar *et al.* reportaram a síntese de derivados de 3-fenilxantona a partir de reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas (**60**,  $R' = \text{fenilo}$ ) com enaminas substituídas (**61**) (Esquema XLII).<sup>36</sup> Com este método foram obtidas 1-metil- e 1-etilxantonas (**62**), num processo de passo único, da reacção de enaminas obtidas *in situ* a partir das correspondentes cetonas alquílicas ou aldeídos com vinilcromonas, usando uma quantidade catalítica de pirrolidina. 1-Metilideno- e 1-metilideno-2-metiltetra-hidroxantonas substituídas (**63**) foram obtidas como produtos secundários e foram propostas como

intermediários da reacção, dado a sua fácil conversão, respectivamente, em 1-metil- e 1,2-dimetilxantonas.



ESQUEMA XLII

## 1.4 Actividade biológica de xantonas

O interesse cada vez mais acentuado em sistemas do tipo xantona deve-se às propriedades farmacológicas apresentadas por derivados, quer naturais quer sintéticos, desta classe de compostos heterocíclicos oxigenados.<sup>37</sup>

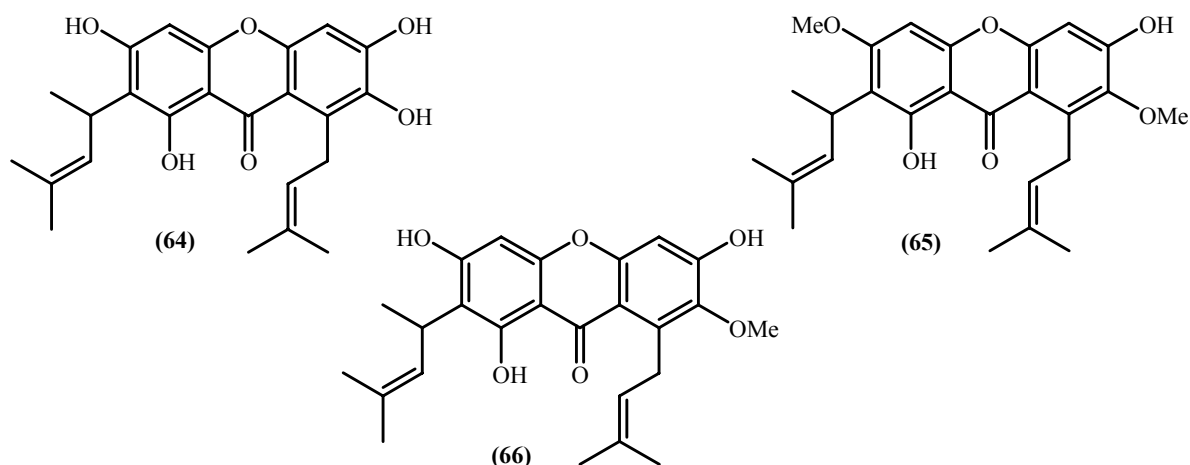
Os estudos pioneiros de Finnegan *et al.* em 1968, relatam a actividade diurética da xantona natural mangiferina (30).<sup>38</sup> Mais tarde, De Re *et al.* descrevem pela primeira vez as propriedades analépticas de derivados do tipo aminoalquilxantona.<sup>39</sup> Na continuação destes estudos verificaram que a mangiferina revelou importantes efeitos ao nível do sistema nervoso central e *in vitro* verificaram que este efeito se devia a uma inibição da enzima monoamina oxidase (MAO).<sup>37,40</sup> Em 1972, xantonas substituídas com ácidos carboxílicos na posição 2 apresentaram propriedades anti-alérgicas promissoras.<sup>41</sup> Desde então, têm sido publicados inúmeros estudos no que concerne às propriedades biológicas das xantonas naturais e sintéticas.<sup>37</sup>

De entre as actividades microbianas atribuídas a compostos do tipo xantona destacam-se: actividade antibacteriana,<sup>42-47</sup> antimicobacteriana,<sup>48,49</sup> antiparasítica,<sup>50,51</sup> antimalárica,<sup>3,48,52-56</sup> antifúngica,<sup>43,44,57-61</sup> antiviral<sup>62,63</sup> e antiretroviral.<sup>64-66</sup> Outras actividades a assinalar são analgésica,<sup>67</sup> anti-arrítmica,<sup>68</sup> anti-hipertensiva,<sup>69-71</sup> anticoagulante e antiplaquetária,<sup>70,72-74</sup> anti-asmática<sup>75</sup> e antidiabética.<sup>76-78</sup>

Actualmente, são cada vez mais frequentes estudos de relação estrutura / actividade de xantonas, entre os quais se destacam a actividade: tuberculostática,<sup>79</sup> antitrombótica,<sup>80</sup> anti-inflamatória,<sup>81</sup> anti-alérgica,<sup>41,82,83</sup> antitumoral,<sup>39,84,85</sup> antimutagénica,<sup>86</sup> entre outras. Têm sido também desenvolvidos estudos de relação estrutura / actividade nos efeitos ao nível de diversas enzimas como por exemplo acetilcolina esterase,<sup>87,88</sup> aldose redutase,<sup>89</sup> aromatase,<sup>90</sup> fosfolipase C,<sup>91</sup> topoisomerases I e II,<sup>92</sup> fosfatases, fosfodiesterases,<sup>93</sup> 20-liase,<sup>94</sup> MAO,<sup>95</sup> esfingomielinases,<sup>96</sup> cinases proteicas<sup>97,98</sup> e as transcriptases reversas virais,<sup>99</sup> que incluem a transcriptase reversa viral do HIV-I.<sup>65</sup>

Uma das propriedades mais promissoras das xantonas é a sua potencial aplicação antioxidante. As xantonas, devido ao seu carácter aromático e à presença de grupos hidroxilo são particularmente atractivas como futuros agentes antioxidantes. Podem actuar como agentes quelantes de metais,<sup>100</sup> captadores de radicais livres,<sup>101-104</sup> bem como inibidoras da peroxidação lipídica.<sup>100,103,105</sup> Estas propriedades manifestam-se nas aplicações potenciais como agentes hepatoprotectores,<sup>106</sup> anti-inflamatórios<sup>105</sup> e quimiopreventivos ao nível do cancro.

Existem no mercado duas formulações caracterizadas como antioxidantes com propriedades ao nível da saúde humana e que contêm substâncias com o núcleo xantona. O principal constituinte do Vimang<sup>®</sup> (extraído da *Mangifera indica*) é a mangiferina (**30**),<sup>107</sup> enquanto que o Xango<sup>®</sup> (extraído da *Garcinia mangostana*) é rica em xantonas oxigenadas e preniladas (estruturas **64-66**).<sup>108</sup>



## 1.5 A importância da síntese de novos derivados de xantona

Tal como mencionado na primeira parte deste trabalho (sub-capítulo 1.4) um dos objectivos consistia na preparação de novos compostos heterocíclicos para posterior avaliação da actividade antioxidante. Assim, e numa perspectiva de continuação, desenvolveu-se uma nova rota de síntese para a obtenção de uma nova classe de compostos. As 2,3-diarilxantonas sintetizadas possuem substituição em determinadas posições que podem originar produtos hidroxilados, com um, dois, até a um máximo de seis grupos hidroxilo.

Estudos já efectuados sobre a actividade antioxidante de compostos polifenólicos, revelaram que a substituição *orto*-di-hidroxilo é de extrema importância para a obtenção de bons resultados neste domínio. A presença adicional de um grupo hidroxilo na posição 5 em compostos do tipo cromona, foi também já referido por vários autores como essencial para a actividade antioxidante deste tipo de compostos.<sup>109-112</sup>

Tomando em consideração estas características estruturais, sintetizaram-se novos derivados hidroxilados do tipo xantona e que serão posteriormente avaliados quanto à sua potencial actividade antioxidante, que envolverá essencialmente a avaliação da actividade antirradicalar (radicais DPPH, hidroxilo e peroxilo).

## CAPÍTULO 2

### FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO- CARBONO CATALISADA POR COMPLEXOS DE PALÁDIO



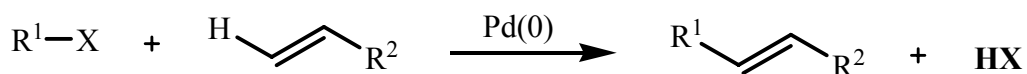


## 2.1 Introdução

Existem várias razões pelas quais as reacções envolvendo paládio são particularmente úteis e versáteis de entre os inúmeros metais de transição usados em síntese orgânica. A característica mais importante é que o paládio oferece uma das mais versáteis estratégias de síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono. Outra característica de realce é a tolerância de reagentes de paládio a vários grupos funcionais como o caso dos grupos hidroxilo e carbonilo. Algumas reacções catalisadas por paládio podem ocorrer sem protecção desses grupos funcionais. Por outro lado, os reagentes de paládio não são muito sensíveis ao oxigénio, humidade e mesmo ácidos, no entanto, estas reacções devem ser operadas com cuidado.<sup>113,114</sup>

Há que ter em consideração que o paládio é um metal nobre e caro, mas é muito mais barato do que metais como ródio, platina ou ósmio e que até ao momento não existem relatos de toxicidade associado ao paládio e que possam constituir um problema até na sua aplicação industrial.

Um das mais conhecidas reacções catalisadas por paládio para a formação de ligações carbono-carbono foram reportadas independentemente por Mizoroki<sup>115</sup> e por Heck<sup>116</sup> e é chamada reacção de Mizoroki-Heck ou simplesmente reacção de Heck. Este tipo de reacção envolve o acoplamento de haletos de arilo ou alcenilo com alcenos, catalisada por complexos de paládio (Esquema XLIII).<sup>117</sup>



ESQUEMA XLIII

Convencionalmente a reacção de Heck consiste na combinação de um haleto de arilo ou alcenilo, devidamente substituído, com um ligeiro excesso de alceno e uma base, geralmente uma amina, na presença do sistema catalítico Pd(0) / triarilfosfina, em atmosfera inerte.

O catalisador de Pd(0) que se requer neste tipo de reacção pode ser obtido comercialmente ou então preparado *in situ* a partir de um precursor de paládio(II). Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ou até mesmo Pd em carvão podem ser usados como fonte de paládio (0). Compostos de paládio(II) como por exemplo PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub> e PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> estão disponíveis comercialmente e são amplamente usados como catalisadores em reacções de Heck.<sup>113</sup>

A base mais usada é a trietilamina mas uma grande variedade de bases orgânicas e inorgânicas (NaOAc, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) têm sido utilizadas com sucesso neste tipo de reacção.<sup>118</sup> As temperaturas de reacção variam num intervalo de 60°C até aos 150°C, e dentro desta gama variam significativamente de acordo com os reagentes utilizados. Por exemplo, algumas reacções de iodetos de arilo podem ocorrer à temperatura ambiente, enquanto que cloretos de arilo são frequentemente inactivos a temperaturas inferiores a 120°C.

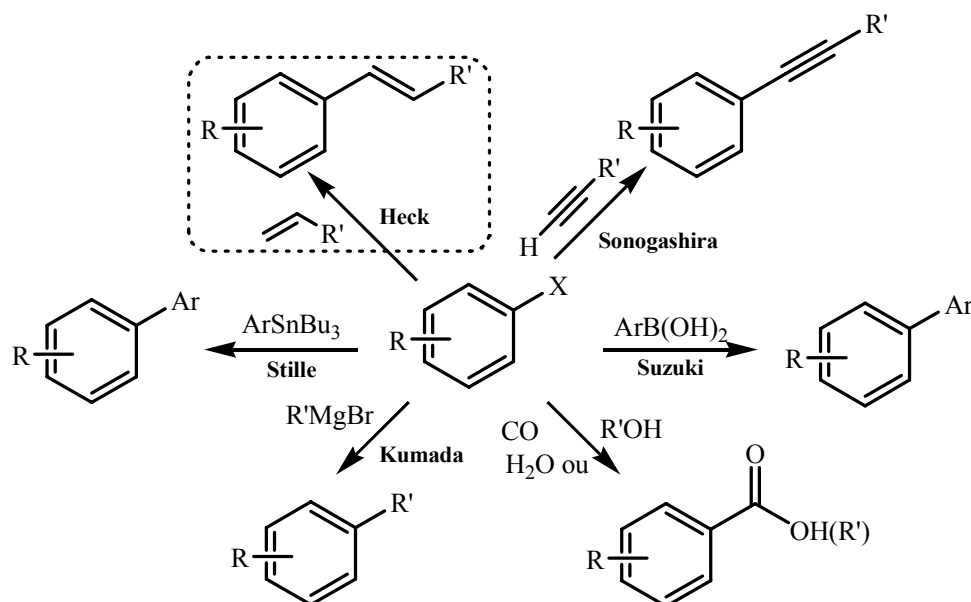
Fosfinas terciárias são também utilizadas nas reacções de Heck, nomeadamente com o objectivo de manutenção da estabilidade do catalisador.<sup>119</sup> De referir, no entanto, que estas fosfinas podem também reagir nas condições usuais de Heck, formando sais de fosfónio.

Uma grande variedade de solventes têm sido alvo de estudos para a sua aplicação em reacções de Heck. Solventes dipolares apróticos são os mais vulgarmente utilizados, como por exemplo, DMF, DMSO, *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) e acetonitrilo.<sup>120</sup> Outros solventes como o metanol, hexametilfosforamida, *N,N*-dimetilacetamida e mesmo água, podem também ser usados neste tipo de reacções.<sup>118</sup>

As reacções de Heck podem também ocorrer em condições de transferência de fase, pelo procedimento desenvolvido por Jeffery, em que a adição de sais quaternários de amónio tais como cloreto, brometo ou hidrogenossulfato de tetraquilamónio levaram a um aumento, tanto na reactividade como na selectividade, quando comparado com o método convencional de Heck.<sup>121,122</sup> No entanto, geralmente, a combinação catalisador / base / sal deve ser ajustada de modo a obterem-se as condições óptimas para cada substrato.<sup>123</sup>

Mas porque recaiu a nossa escolha na reacção de Heck para a formação de derivados do tipo xantona?

No esquema XLIV apresentam-se algumas reacções de haletos de arilo catalisadas por reagentes de paládio. Podemos verificar que a formação de uma dupla ligação entre dois substratos é proporcionada por uma reacção tipo Heck. Tendo em conta o nosso conhecimento sobre a síntese de 2- e 3-estirilcromonas e sobre a síntese de xantonas a partir de reacções de cicloadição envolvendo esta família de compostos,<sup>124</sup> decidiu-se estudar a síntese de 2,3-diestirilcromonas, que após electrociclização originaria derivados do tipo xantona. Assim sendo, decidiu-se preparar derivados halogenados do tipo cromona e que seriam utilizados em reacções de Heck usando estirenos comerciais como olefinas, na síntese de novos compostos do tipo 2- e 3-estirilcromona e posteriormente convertidos em 2,3-diarilxantonas.



ESQUEMA XLIV

## 2.2 Efeito do substrato

Têm sido usados como substratos compostos halogenados em que a sua reactividade segue a seguinte ordem:  $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ . Uma grande variedade de substituintes pode estar presente no haleto de arilo, mas com duas limitações:

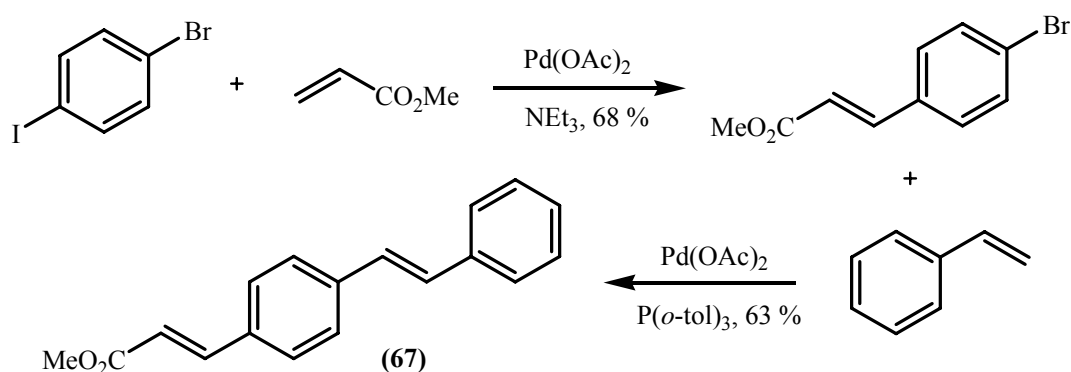
- haletos com hidrogénios- $\beta$  podem sofrer processo de eliminação;

- os arenos fluorados e clorados não são substratos usados com sucesso dado possuírem reactividades mais baixas que os respectivos derivados iodados e bromados.<sup>113,120</sup>

Geralmente, reacções de Heck que utilizem fluoretos e cloretos de arilo requerem condições reaccionais mais drásticas. Alguns estudos com cloretos de arilo apresentam rendimentos de 70-85%, na presença de fosfinas ricas em electrões estereamente impedidas, em particular  $P(t\text{-Bu})_3$  e  $P(\text{ciclo-hexil})_3$ . O aumento da reactividade deveu-se a uma mais fácil adição oxidativa do cloreto de arilo ao centro de paládio rico em electrões.<sup>125</sup> Outros exemplos da utilização de cloretos de arilo em reacções de Heck têm vindo a ser publicados e alguns encontram-se já compilados em forma de revisão.<sup>126,127</sup>

As reacções de iodetos de arilo catalisadas por  $\text{Pd}(0)$  podem ocorrer mesmo na ausência do ligando de fosfina, no entanto, a reacção de brometos de arilo requer geralmente a presença de ligandos de fosfina. Nestes tipos de reacção são formados sais de fosfónio, pela reacção da trifenilfosfina com este tipo de derivados iodados e bromados.<sup>135</sup>

A catálise por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  é selectiva para a posição iodada quando ambos os substituintes bromo e iodo estão presentes. O bromo pode reagir subsequentemente com mais uma molécula de alceno se uma triarilfosfina for adicionada ao catalisador  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Por exemplo, o *p*-bromiodobenzene reage selectivamente com o acrilato de metilo na ausência de ligando originando o *p*-bromocinamato de metilo, o qual reage com o estireno após a adição de  $P(o\text{-tol})_3$  para dar origem ao composto **67** (Esquema XLV).<sup>128</sup>

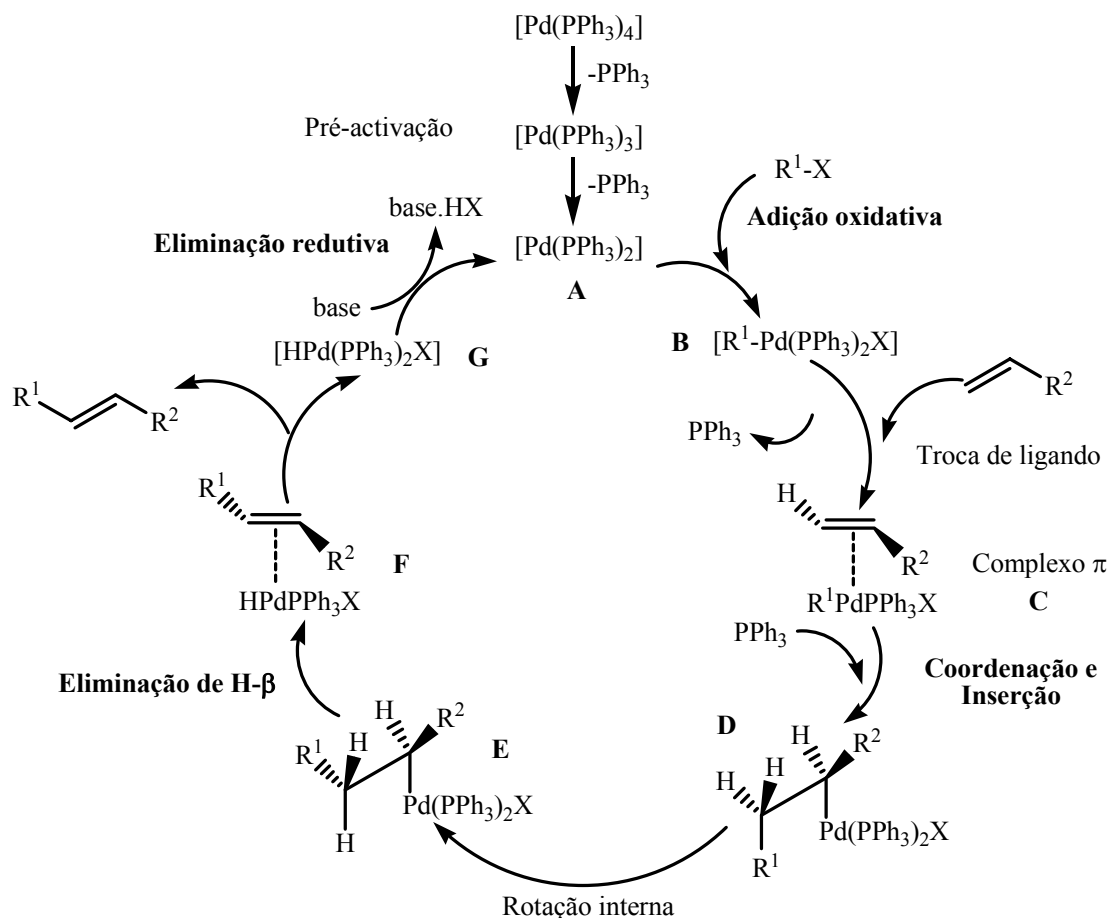


**ESQUEMA XLV**

A utilização de triflatos de arilo e vínilo como substratos em reacções de Heck tem sido cada vez mais frequente e uma vasta gama de reagentes têm sido estudados.<sup>129-131</sup>

## **2.3 Considerações mecanísticas**

O mecanismo da reacção de Heck tem sido alvo de intensos estudos e aquele que é geralmente aceite é o apresentado no esquema XLVI.<sup>130,132,133</sup> O complexo cataliticamente activo é uma espécie de paládio(0) insaturada com 14 electrões e geralmente coordenada com ligandos pobres em electrões. Este complexo é normalmente gerado *in situ* e a este processo denomina-se pré-activação.<sup>134</sup> No caso de se utilizar um catalisador de paládio(0) como é o caso do tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), este catalisador encontra-se em solução na forma de tris(trifenilfosfina)paládio(0) que após segunda perda de um ligando de fosfina origina a espécie cataliticamente activa, bis(trifenilfosfina)paládio(0), intermediário A. No entanto, a utilização de sais de Pd(II) como catalisadores, como exemplo o acetato de paládio ou o dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II), os quais são reduzidos no meio reaccional, são os mais vulgarmente usados em reacções de Heck.<sup>132,135</sup> Assim, os compostos de paládio podem ser usados em duas formas distintas. Uma é a catálise usando complexos de Pd(0), que começa com a adição oxidativa ao substrato e o Pd(0) é regenerado no final da reacção. A outra forma de catálise é a utilização de compostos de Pd(II), envolvendo a oxidação dos substratos, aminas, fosfinas, compostos organometálicos, etc.



ESQUEMA XLVI

Depois de gerado o complexo de paládio(0) cataliticamente activo A, o ciclo catalítico de Heck pode ser considerado com 4 etapas fundamentais:

- adição oxidativa;
- coordenação – inserção migratória;
- eliminação de H- $\beta$  - dissociação
- eliminação redutiva para regeneração das espécies de Pd(0) de forma a completar o ciclo catalítico.

No passo I dá-se uma **adição oxidativa** em que o próprio paládio se insere na ligação arilo-haleto, formando uma ligação  $\sigma$  carbono-paládio (intermediário B) com excepção dos iodetos de arilo, é essencial a presença de ligandos para que a adição oxidativa ocorra entre o haleto de arilo ( $R^1X$ ) e o complexo de paládio(0)  $[Pd(0)L_2]$ . Como ligandos efectivos (L)

podem utilizar-se fosfinas monodentadas e bidentadas e também derivados de 1,10-fenantrolina.

No passo II, o paládio forma um complexo  $\pi$  com o alceno, intermediário **C**, provavelmente após a dissociação de um dos ligandos de trifenilfosfina e no passo seguinte, depois do alceno e dos ligandos arílicos terem adoptado uma orientação *cis* necessária ao passo de **inserção migratória**, o próprio alceno insere-se na ligação  $\sigma$  aril-paládio, num passo de adição *syn*, dando origem ao complexo  $\sigma$  alquil-paládio, intermediário **D**. Na adição à dupla ligação, o paládio liga-se ao carbono mais rico em electrões e o grupo arilo ao carbono mais deficiente em electrões, ocorrendo sempre de forma sinestérea. Esta inserção-*syn* pressupõe uma rotação interna da ligação carbono-carbono da espécie  $\sigma$  alquil-paládio entretanto formada formando o intermediário **E**, antes que possa ocorrer a eliminação do hidrogénio- $\beta$ .

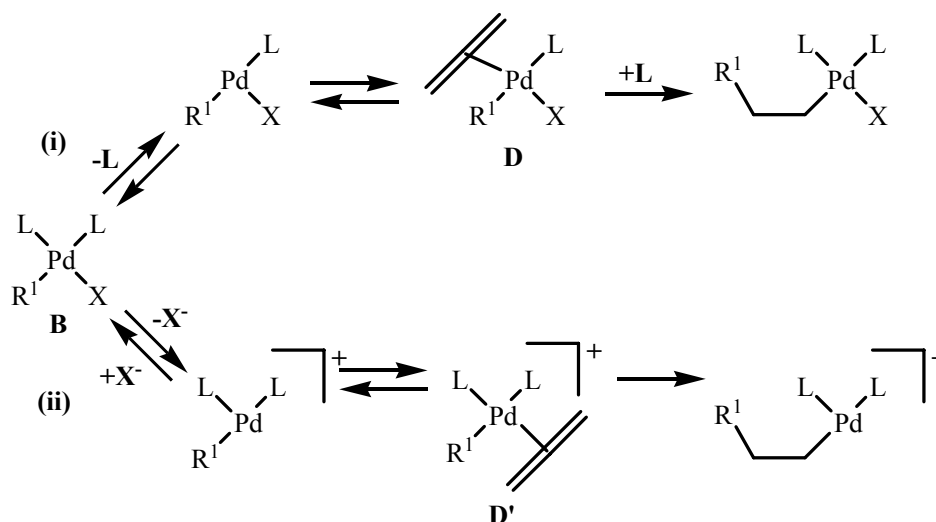
Seguidamente ocorre a **eliminação** de um **hidrogénio** que se encontra em posição  $\beta$  relativamente ao paládio com a formação de um novo complexo paládio-carbono, intermediário **F**. Este processo de eliminação é estereosselectivo e ocorre de uma forma *syn*; a sua eficiência está relacionada com a dissociação da olefina do complexo paládio (II)-hidrogénio. O complexo **F** devido à sua instabilidade colapsa, dando origem à nova olefina e ao complexo  $\text{HPdL}_2\text{X}$ , intermediário **G**. No passo de eliminação do hidrogénio- $\beta$  há a possibilidade de isomerização da dupla ligação. Este tipo de problema pode ser eliminado pela adição de sais de Ag(I) e Tl(I), em reacções entre olefinas cíclicas e haletos de arilo.

Finalmente e para terminar o ciclo catalítico, o composto de paládio(0) (intermediário **A**) é regenerado por **eliminação redutiva** do composto de paládio(II) (intermediário **G**) e facilitado pela adição de uma base, no passo final. As bases mais usadas são as triálquilaminas ( $\text{NEt}_3$ ,  $\text{NEt}^i\text{Pr}_2$ , etc.) ou sais inorgânicos ( $\text{AcONa}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , etc.), no entanto, têm sido também alcançados bons resultados com “esponjas de protões” ou sais de Ag(I) e Tl(I).<sup>130,132,133</sup>

O mecanismo geral da reacção de Heck apresentado no esquema XLVI foi modificado independentemente por Ozawa *et al.*<sup>136</sup> e por Cabri e Candiani,<sup>130</sup> para definir o papel desempenhado pelo contra-íão X. Assim, o processo de coordenação / inserção do esquema



XLVI pode ser alargado para a combinação de duas vias separadas (i) e (ii), como apresentado no esquema XLVII.



**ESQUEMA XLVII**

Na via (i) deste modelo, o contra-ião aparece sempre coordenado ao ciclo de paládio. Isto pode ocorrer quando o contra-ião é um haleto e o alceno coordena após a dissociação de um dos outros ligandos (L).<sup>130,137</sup>

Alternativamente, se a ligação Pd-X for mais lábil, como no caso do X ser um triflato (OTf), os ligandos permanecem ligados e a inserção do alceno ocorre no sítio onde estava o contra-ião X, que resulta na formação de um complexo de paládio catiónico **D'** pela via (ii). Outros estudos indicaram que a reactividade dos complexos catiónicos **D'** e do complexo neutro **D** são dependentes da natureza electrónica do substrato alceno. Alcenos ricos em electrões reagem mais rapidamente com complexos de paládio catiónicos e contrariamente, a reacção de substratos deficientes em electrões é mais rápida quando são usados complexos de paládio neutros. Também, a introdução de agentes removedores de halogénios como o  $\text{HgNO}_3$  ou TIOAc permite a substituição da forte ligação Pd-X por uma mais lábil.<sup>130,137</sup>


O grupo de Åkermark<sup>129</sup> também investigou o efeito do contra-ião na regiosselectividade da reacção de Heck. A reacção de uma espécie catiónica de paládio com alcenos ricos em electrões resultou principalmente na formação de produtos de  $\alpha$ -substituição, enquanto que a  $\beta$ -substituição é predominante na reacção de Heck com substratos pobres em electrões.

# CAPÍTULO 3

## SÍNTESE DE DERIVADOS DO TIPO XANTONA



### 3.1 Protecção de grupos hidroxilo

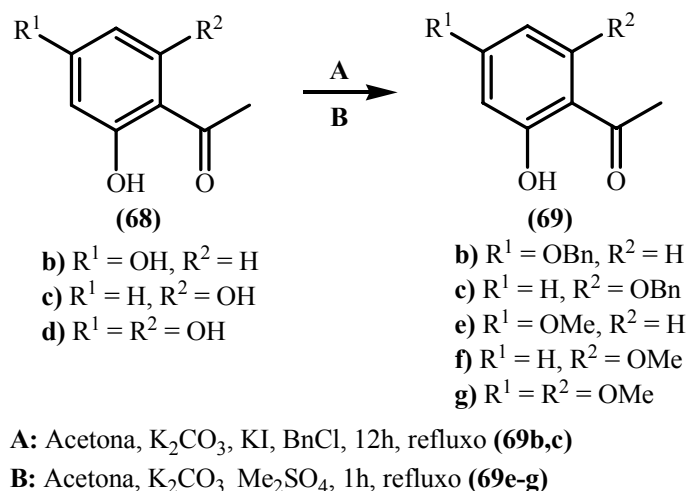
 ara a síntese dos compostos descritos nesta parte do trabalho é fundamental a protecção dos grupos hidroxilo presentes nos reagentes de partida das diferentes rotas sintéticas. Com este procedimento procura-se minimizar o aparecimento de produtos secundários e consequentemente elevar os rendimentos das transformações efectuadas.

Os grupos protectores utilizados na protecção dos grupos hidroxilo fenólicos foram diversos, sendo os grupos acetilo, benzilo e metilo alguns exemplos. Deve-se ter em conta que o grupo protector deve ser quimicamente estável, resistente às condições reaccionais a que ficará sujeito e finalmente deve ser de fácil remoção.

A protecção dos grupos hidroxilo de acetofenonas, benzaldeídos e ácidos cinâmicos envolveu quer a utilização do grupo benzilo quer do grupo metilo. Inicialmente optou-se pela utilização do grupo benzilo como grupo protector dado a sua remoção ser um processo mais fácil do que o processo para a remoção do grupo metilo e de ser uma prática laboratorial conhecida e aplicada no laboratório de Química Orgânica da Universidade de Aveiro.

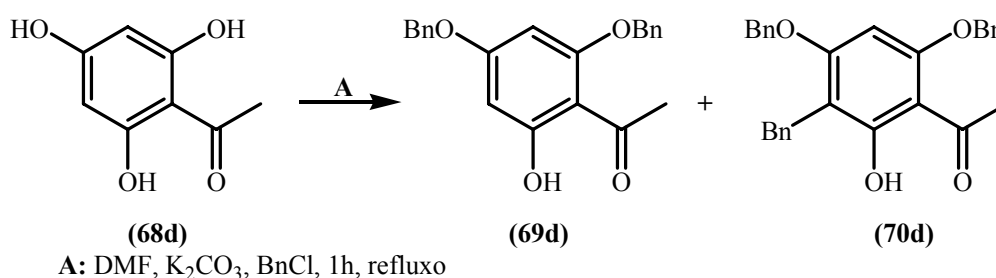
Seguidamente e também por uma questão de simplicidade nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos obtidos, optou-se por utilizar o grupo metilo como grupo protector, tendo sido desenvolvido um método para a sua remoção de fácil execução.

A monobenzilação selectiva da 2',4'- (**68b**) e da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (**68c**) foi efectuada recorrendo ao método desenvolvido por Jain *et al.*<sup>138</sup> O método consiste em refluxar a hidroxiacetofenona com cloreto de benzilo, em acetona e na presença de carbonato e iodeto de potássio, durante 12 horas (Esquema XLVIII). Assim, obtiveram-se as benziloxi-2'-hidroxiacetofenonas (**69b,c**) em bons rendimentos.



### ESQUEMA XLVIII

A dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**68d**) foi efectuada utilizando uma modificação ao método de Johnstone e Rose.<sup>139</sup> Assim sendo, tratou-se a 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**68d**) com cloreto de benzilo e carbonato de potássio em *N,N*-dimetilformamida em refluxo durante cerca de uma hora (Esquema XLIX). Neste processo obteve-se a pretendida dibenzilação mas não de um modo selectivo. Verificou-se a existência de uma mistura de dois compostos: o de maior  $R_f$  correspondente à 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**70d**) e o de menor  $R_f$  a pretendida 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**69d**).



### ESQUEMA XLIX

A monometilação selectiva das acetofenonas (**68b,c**) foi alcançada recorrendo ao método desenvolvido por Khanna e Seshadri,<sup>140</sup> que consiste no tratamento das referidas acetofenonas com sulfato de dimetilo e carbonato de potássio, em refluxo de acetona

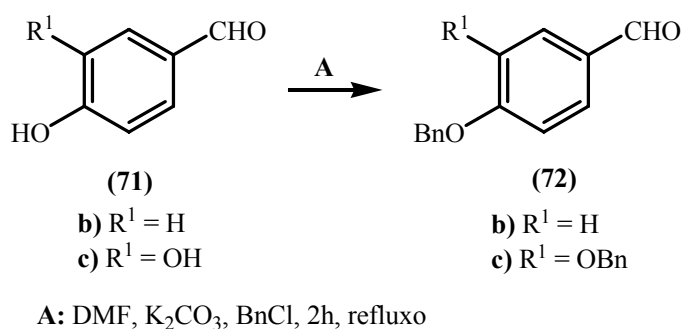
durante uma hora (Esquema XLVIII). Este mesmo método foi aplicado com sucesso na dimetilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**68d**) tendo-se obtido um rendimento de 77 %.

A tabela 46 apresenta os resultados obtidos na protecção dos grupos hidroxilos das hidroxiacetofenonas (**68b-d**).

**Tabela 46** – Rendimentos obtidos na benzilação e metilação de hidroxiacetofenonas (**68b-d**).

Hidroxiacetofenona	Produto obtido	$\eta$ (%)
(68b)	(69b)	85
(68c)	(69c)	87
(68d)	(69d)	30
(68b)	(69e)	93
(68c)	(69f)	97
(68d)	(69g)	77

A protecção dos grupos hidroxilo dos benzaldeídos foi feita recorrendo a um método similar ao utilizado para a benzilação dos grupos hidroxilo das acetofenonas referidas anteriormente. Assim, os benzaldeídos foram refluxados numa solução de DMF, com 3 equivalentes de carbonato de potássio e 1,2 equivalentes de cloreto de benzilo (por cada grupo hidroxilo a benzilar), durante cerca de 2 horas (Esquema L). Após filtração do carbonato de potássio e precipitação sobre água e gelo, os cristais obtidos por filtração foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e os produtos obtidos em excelentes rendimentos (Tabela 47).



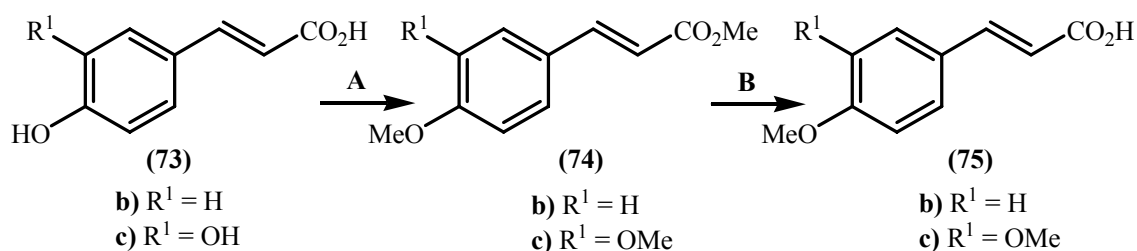
#### ESQUEMA L

**Tabela 47** – Rendimentos obtidos na benzilação de benzaldeídos (**71b,c**).

Benzaldeído	Produto obtido	$\eta$ (%)
( <b>71b</b> )	( <b>72b</b> )	95
( <b>71c</b> )	( <b>72c</b> )	97

No presente trabalho foi também necessário proceder à derivatização dos ácidos 4-hidroxicinâmico (**73b**) e 3,4-di-hidroxicinâmico (**73c**) antes de serem usados na cinamoilação das acetofenonas (**69e-g**).

O método aplicado na metilação dos ácidos cinâmicos consistiu no refluxo do ácido cinâmico adequado com sulfato de dimetilo e carbonato de potássio em acetona, durante uma noite. De salientar que é necessário utilizar um excesso de carbonato de potássio e de sulfato de dimetilo, de modo a que a metilação ocorra em todos os grupos hidroxilo presentes. Assim sendo, foram utilizados, por cada grupo hidroxilo presente, três equivalentes de base e 1,2 equivalentes de sulfato de dimetilo. Desta forma, sintetizaram-se os dois cinamatos de metilo [4-metoxicinamato de metilo (**74b**) e o 3,4-dimetoxicinamato de metilo (**74c**)], que são posteriormente sujeitos a hidrólise, em meio alcalino (Esquema LI). Após duas horas de reacção, os ácidos metoxicinâmicos (**75b** e **75c**) foram obtidos em bons rendimentos (81-85%, Tabela 48).



**A:** Acetona,  $K_2CO_3$ ,  $Me_2SO_4$ , 1 noite, refluxo

**B:** MeOH, NaOH /  $H_2O$ , 2h, refluxo

#### ESQUEMA LI

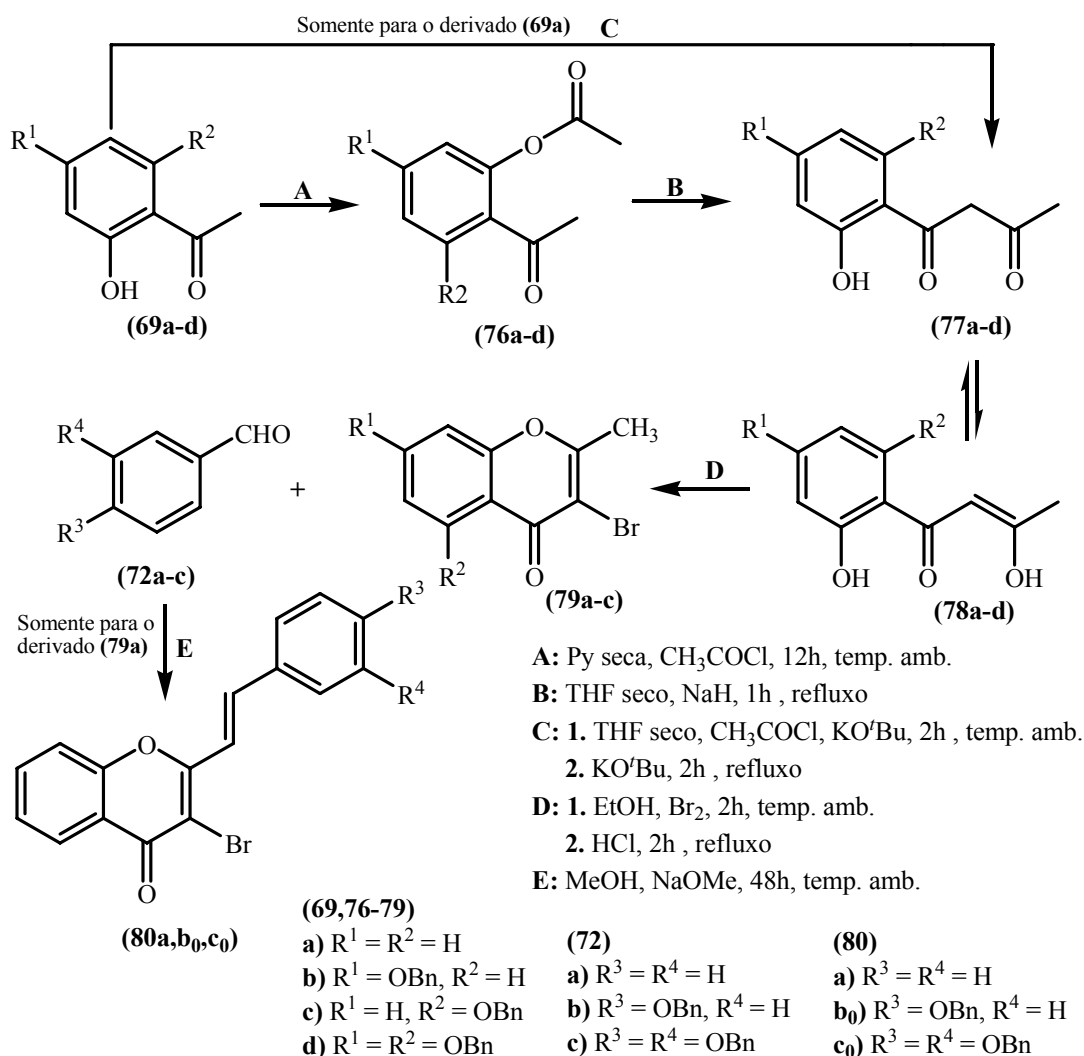
**Tabela 48** – Rendimentos obtidos na preparação dos ácidos metoxicinâmicos (**75b,c**).

Ácido cinâmico	Produto obtido	$\eta$ (%)
( <b>73b</b> )	( <b>75b</b> )	85
( <b>73c</b> )	( <b>75c</b> )	81

## 3.2 Síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas

### 3.2.1 Partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas

A aplicação desta metodologia na síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a,b<sub>0</sub>,c<sub>0</sub>**) não é um processo simples e envolve a realização de quatro etapas distintas (Esquema LII). A primeira etapa consiste na acetilação de 2'-hidroxiacetofenonas (**69a-d**) que, após tratamento com base sofrem a transposição do grupo acetilo. Os compostos cetônicos então formados (**77a-d** / **78a-d**) sofrem de seguida, bromação e ciclização para dar origem às 3-bromo-2-metilcromonas (**79a-d\***), que após condensação com benzaldeídos apropriados (**72a-c**), originam as (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas pretendidas (**80a,b<sub>0</sub>,c<sub>0</sub>**) (Anexo III, pág. 459).



ESQUEMA LII

\* Não foi possível isolar o derivado (**79d**) (ver pág. 247).



Iniciou-se o estudo otimizando as condições experimentais para a síntese da 2'-acetiloxiacetofenona não substituída (**76a**). Seguidamente, efectuou-se a extrapolação da metodologia desenvolvida para os restantes derivados (**76b-d**).

A primeira etapa (etapa **A**) consistiu no refluxo de uma solução da 2'-hidroxiacetofenona (**69a**) em THF seco com 1,2 equivalentes de cloreto de acetilo em meio básico. Após 24 horas de reacção obteve-se a desejada 2'-acetiloxiacetofenona (**76a**) com 41% de rendimento. Aumentando a quantidade de cloreto de acetilo (2 equivalentes) verificou-se também um aumento do rendimento da reacção. A utilização de anidrido acético não melhorou o rendimento da síntese. A mudança de solvente de THF para piridina foi fundamental neste processo.<sup>141,142</sup> Após uma noite de reacção o rendimento aumentou para 65% e com a utilização de 2 equivalentes de cloreto de acetilo obteve-se a desejada 2'-acetiloxiacetofenona (**76a**) em bom rendimento (94 %).

Aplicaram-se estas condições experimentais às restantes benziloxi-2'-hidroxiacetofenonas (**69b-d**) e obtiveram-se as pretendidas 2'-acetiloxiacetofenonas (**76b-d**) em bons rendimentos (Tabela 49).

**Tabela 49** – Rendimentos obtidos na síntese de 2'-acetiloxiacetofenonas (**76a-d**).

**(69a-d)**

**(76a-d)**

a) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H  
b) R<sup>1</sup> = OBn, R<sup>2</sup> = H  
c) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OBn  
d) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OBn

A: Py seca, CH<sub>3</sub>COCl, 12h, temp. amb.

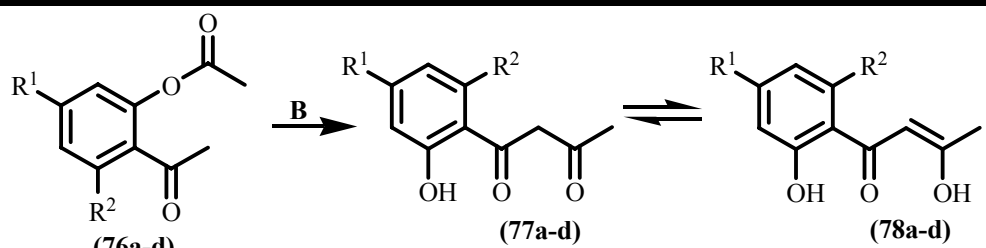
Hidroxiacetofenona	Produto obtido	η (%)
(69a)	(76a)	94
(69b)	(76b)	97
(69c)	(76c)	97
(69d)	(76d)	98

A primeira tentativa de transposição do grupo acetilo (etapa **B**) da 2'-acetiloxiacetofenona (**76a**) envolveu o tratamento desta com hidróxido de potássio moído (5 equivalentes), usando DMSO como solvente.<sup>143</sup> Após 24 horas à temperatura ambiente obtiveram-se os produtos de transposição pretendidos (**77a** / **78a**) em baixo rendimento. A análise do espectro RMN de <sup>1</sup>H desta mistura confirmou a presença em solução dos dois

tautómeros, sendo predominante para este derivado a forma enólica. Efectuando a reacção de transposição em THF<sup>144</sup> e a utilização como base de hidróxido de sódio ou de *tert*-butóxido de potássio, obtiveram-se após 24 horas a refluxo, (**77a** / **78a**) com rendimentos de 66 e 90 %, respectivamente.

A etapa de transposição nos derivados benziloxilados (**76b-d**) não foi tão eficiente usando os métodos descritos anteriormente para o derivado (**76a**), tendo-se optimizado as condições experimentais para a transposição do grupo acetilo deste tipo de compostos usando THF como solvente e 1,5 equivalentes de hidreto de sódio em refluxo durante uma hora. Os rendimentos desta síntese estão traduzidos na tabela 50.

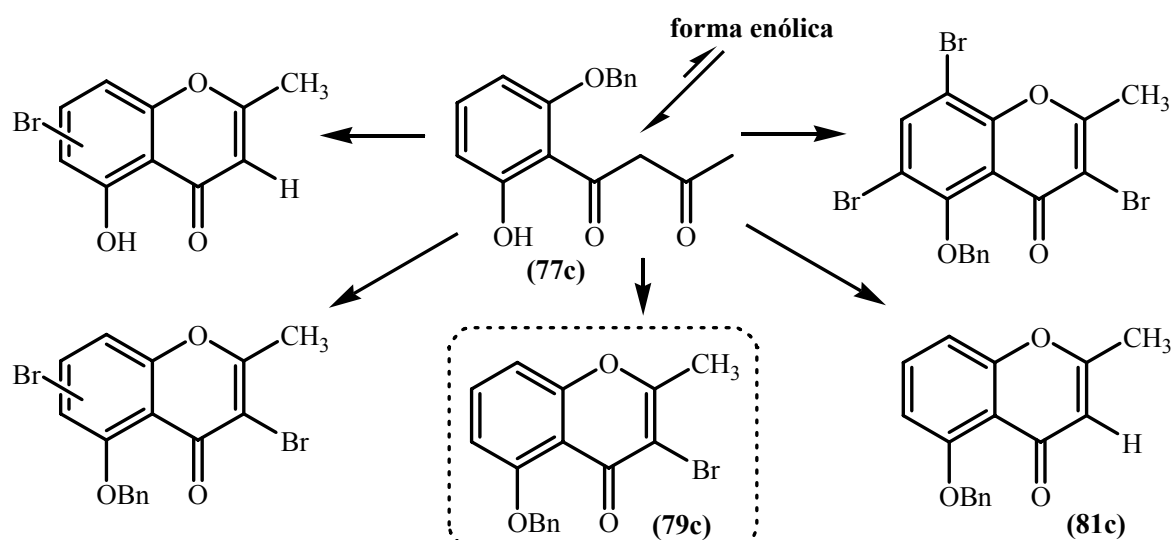
**Tabela 50** – Rendimentos obtidos na síntese de 1-(2-hidroxifenil)-1,3-butanodionas (**77a-d**) / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenonas (**78a-d**).

 <p style="text-align: center;"> <b>(76a-d)</b>                      <b>B</b>                      <b>(77a-d)</b>                      <b>(78a-d)</b> </p> <p style="text-align: center;"> <b>B:</b> THF seco, NaH, 1h , refluxo                 </p> <p style="text-align: center;"> <b>a)</b> R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H                      <b>c)</b> R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OBn  <b>b)</b> R<sup>1</sup> = OBn, R<sup>2</sup> = H                      <b>d)</b> R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OBn                 </p>		
2'-Acetoxiacetofenonas	Produtos obtidos	η (%)
( <b>76a</b> )	( <b>77a</b> / <b>78a</b> )	66
( <b>76b</b> )	( <b>77b</b> / <b>78b</b> )	60
( <b>76c</b> )	( <b>77c</b> / <b>78c</b> )	62
( <b>76d</b> )	( <b>77d</b> / <b>78d</b> )	22

Uma modificação ao método de Baker – Venkataraman proposto por Ares *et al.*,<sup>145</sup> envolvendo a “one-pot synthesis” (etapa C), foi também aplicado na síntese da 3-hidroxi-2-butenona (**78a**). Este método envolve dois passos e consiste inicialmente na acetilação da 2'-hidroxiacetofenona (**69a**) com cloreto de acetilo, usando THF como solvente e *tert*-butóxido de potássio como base. A segunda adição de *tert*-butóxido de potássio é necessária para que possa ocorrer a transposição desse mesmo grupo acetilo. Com estas condições reaccionais foi possível obter a 1-(2'-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenona (**78a**) com 80% de rendimento.

Na aplicação desta metodologia às acetofenonas benziloxiladas (**69b-d**) obtiveram-se os produtos desejados (**77b-d** / **78b-d**) mas em rendimentos extremamente baixos, recuperando-se principalmente as acetofenonas de partida.

Na terceira etapa (etapa **D**) da síntese das 3-bromo-2-metilcromonas (**79a-d**) considerou-se o método desenvolvido por Ibrahim,<sup>146</sup> que consiste na bromação de (**77a** / **78a**) e ciclização do produto obtido, num passo único. À mistura de 1,3-butanodiona (**77a**) / 3-hidroxi-2-butenonas (**78a**) em etanol e à temperatura ambiente, adicionaram-se 1,5 equivalentes de bromo. Após duas horas de reacção, acidificou-se o meio com HCl e refluxou-se por mais duas horas, obtendo-se a 3-bromo-2-metilcromona não substituída (**79a**) em bom rendimento (90 %). A extensão deste procedimento aos derivados benziloxilados (**77b,c** / **78b,c**) deu origem às 3-bromo-2-metilcromonas desejadas (**79b,c**) em fracos rendimentos, devido à formação de uma série de outros produtos bromados. Este facto pode explicar-se pela presença de grupos benziloxilos, fortes dadores de electrões, que activam fortemente o anel benzénico promovendo a substituição aromática electrofílica. A análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H permitiu identificar alguns dos produtos obtidos no processo de síntese das 3-bromo-2-metilcromonas (**79b-c**). A título de exemplo o esquema LIII apresenta alguns dos produtos obtidos no processo de bromação e ciclização da 1-(2'-benziloxi-6'-hidroxifenil)-1,3-butadiona (**77c**) envolvendo a utilização de uma solução de bromo em etanol seguido de acidificação do meio reaccional com ácido clorídrico.



Numa tentativa de optimização da síntese de benziloxi-3-bromo-2-metilcromonas (**79b-c**), a uma solução de 6'-benziloxi-2'-hidroxi-1,3-butadiona (**77c** / **78c**) em etanol adicionou-se uma menor quantidade de bromo (0,9 equivalentes) de forma a evitar a bromação indiscriminada no anel benzénico. Assim, além de se recuperar uma grande quantidade do reagente de partida (**77c** / **78c**), recolheram-se mais duas fracções minoritárias correspondentes à pretendida 5-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (**79c**) e a 5-benziloxi-2-metilcromona (**81c**). Decidiu-se então que se deveria utilizar outro agente de halogenação que promovesse a bromação selectiva nas posições  $\alpha$ -cetónicas. O tribrometo de feniltrimetilamónio (PTT) é um reagente utilizado na bromação selectiva de posições alfa relativamente a grupos cetónicos, pelo que foi utilizado em substituição do bromo.<sup>141,147</sup> Com esta alteração conseguiu-se obter a pretendida 5-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (**79c**) com 24 % de rendimento. Numa nova tentativa, eliminou-se a adição de HCl dado que o reagente PTT liberta HBr que por si só promoverá o passo de ciclização. Deste modo conseguiu-se melhorar o rendimento da síntese da 5-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (**79c**) para valores que não ascenderam a 40 % bem como a recuperação de 6'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona de partida (**69c**). A extrapolação desta metodologia para a obtenção da 7-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (**79b**) acarretou o mesmo tipo de problemas: não se obteve o produto pretendido em bom rendimento e os produtos secundários obtidos foram semelhantes aos descritos anteriormente para a 5-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (**79c**).

A síntese da 5,7-dibenziloxi-3-bromo-2-metilcromona (**79d**) não foi alcançada por qualquer os métodos descritos anteriormente ou variações dos mesmos. Analisando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das várias fracções obtidas verifica-se sempre a obtenção do derivado dibromado no anel A mas sem bromo na posição 3, a 5,7-dibenziloxi-6,8-dibromo-2-metilcromona. Outra fracção importante é a correspondente à clivagem do grupo benzilo da posição 5 do produto mencionado anteriormente.

A tabela 51 apresenta os rendimentos obtidos na síntese de 3-bromo-2-metilcromonas (**79a-c**) utilizando 1,1 equivalentes de bromo em etanol seguido de acidificação com ácido clorídrico (etapa **D**).

**Tabela 51** – Rendimentos obtidos na síntese de 3-bromo-2-metilcromonas (**79a-d**).

Reaction scheme showing the synthesis of 3-bromo-2-methylchromones (**79a-d**) from 1,3-butanodiones (**77a-d**) via 3-hydroxy-2-buten-1-ones (**78a-d**).

**D:** 1. EtOH, Br<sub>2</sub>, 2h, temp. amb.; 2. HCl, 2h, refluxo

**a)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **b)** R<sup>1</sup> = OBn, R<sup>2</sup> = H; **c)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OBn; **d)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OBn

1,3-Butanodionas / 3-Hidroxi-2-buten-1-onas	Produto obtido	η (%)
( <b>77a</b> / <b>78a</b> )	( <b>79a</b> )	87
( <b>77b</b> / <b>78b</b> )	( <b>79b</b> )	23
( <b>77c</b> / <b>78c</b> )	( <b>79c</b> )	24
( <b>77d</b> / <b>78d</b> )	( <b>79d</b> )	---

Dado os baixos rendimentos obtidos na síntese das benziloxi-3-bromo-2-metilcromonas (**79b,c**) desenvolveu-se a última etapa (etapa **E**) apenas com a 3-bromo-2-metilcromona não substituída (**79a**). Assim, a síntese das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a,b<sub>0</sub>,c<sub>0</sub>**) envolve uma reacção de condensação aldólica, em meio básico,<sup>148,149</sup> da 3-bromo-2-metilcromona (**79a**) e benzaldeídos adequadamente substituídos (**72a-c**).

Verificou-se que era necessário utilizar um grande excesso de base (4 equivalentes) e aumentar o tempo de reacção para 48 horas, de forma a obter os melhores rendimentos (Tabela 52).

**Tabela 52** – Rendimentos obtidos na síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a,b<sub>0</sub>,c<sub>0</sub>**).

Reaction scheme showing the synthesis of (*E*)-3-bromo-2-estirilcromones (**80a,b<sub>0</sub>,c<sub>0</sub>**) from 3-bromo-2-methylchromone (**79a**) and substituted benzaldehydes (**72a-c**).

**E:** MeOH, NaOMe, temp. amb.

**(72,80)**  
**a)** R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H  
**b, b<sub>0</sub>)** R<sup>3</sup> = OBn, R<sup>4</sup> = H  
**c, c<sub>0</sub>)** R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OBn

Base (equiv.)	Tempo (h)	( <b>80a</b> ) (%)	( <b>80b<sub>0</sub></b> ) (%)	( <b>80c<sub>0</sub></b> ) (%)
4	2	55	52	---
4	12	56	52	---
4	24	61	53	6
4	48	87	68	6
4	72	49	49	4

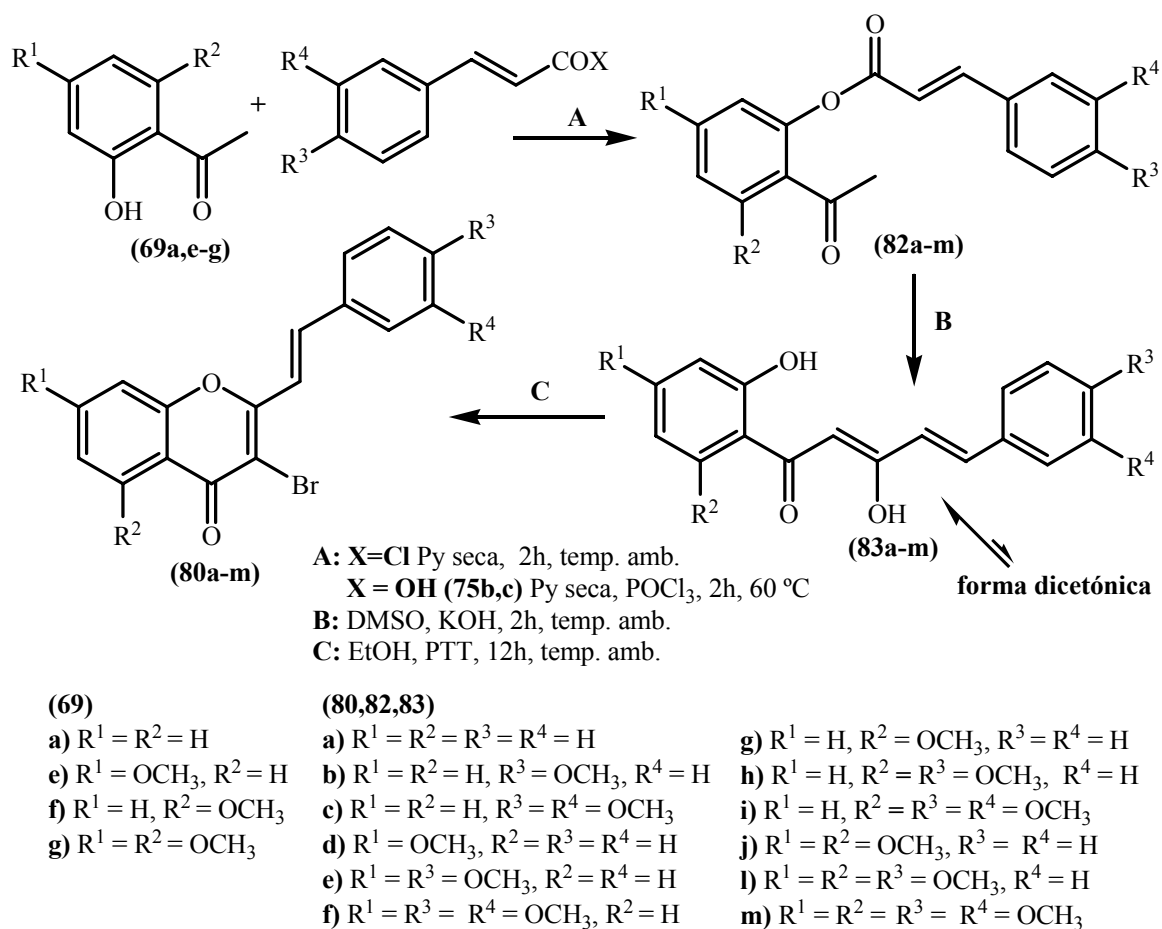
O baixo rendimento da síntese da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**80b<sub>0</sub>**) e o ainda inferior rendimento do derivado (**80c<sub>0</sub>**) pode ser explicado considerando a baixa reactividade dos benziloxibenzaldeídos (**72b,c**), devido à presença de grupos dadores de electrões nas posições 4- e 3,4-, respectivamente.

Realizaram-se várias tentativas no sentido de aumentar o rendimento de síntese de (*E*)-3-bromo-3,4-dibenziloxi-2-estirilcromona (**80c<sub>0</sub>**), que envolveu a utilização de outros solventes e outras bases em diferentes condições de tempo e de temperatura mas não resultaram em melhores alternativas de síntese, recuperando-se na maior parte dos casos a cromona (**79a**) e o benzaldeído de partida (**72c**). Apenas foi possível efectuar a caracterização por RMN de <sup>1</sup>H desta (*E*)-3-bromo-3,4-dibenziloxi-2-estirilcromona (**80c<sub>0</sub>**) dado a sua degradação em solução de clorofórmio. Salienta-se neste espectro, o aparecimento do duplete a  $\delta$  7,60 ppm com uma constante de acoplamento de *J* 16 Hz, indicativa da formação de dupla ligação, em configuração *trans*, da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**80c<sub>0</sub>**).

Dadas as dificuldades encontradas nesta rota de síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas, quer pelos baixos rendimentos quer pelo aparecimento de produtos secundários, houve a necessidade do desenvolvimento de uma nova rota de síntese. Considerou-se então a aplicação da modificação do método de Baker-Venkataraman<sup>150,151</sup> na síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas, partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas.

### 3.2.2 Partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

Nesta rota sintética as 3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-m**) são obtidas em três etapas, iniciando-se o processo pela cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas (**69a,e-g**) que após tratamento com base são transformadas em 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**). Estas pentadieno-1-onas sofrem de seguida, num passo único, bromação e ciclização para dar origem às pretendidas (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-m**) (Esquema LIV e Anexo III, pág. 459).



### ESQUEMA LIV

Assim, a primeira etapa (etapa **A**) consiste na cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas (**69a,e-g**) em que para o efeito se utilizam cloretos de cinamoílo comerciais ou preparados *in situ*, partindo de ácidos cinâmicos e cloreto de fosforilo. Este método de esterificação desenvolvido por Wadodkar e Ghiga,<sup>152</sup> foi modificado consoante o padrão de substituição das acetofenonas e ácidos cinâmicos utilizados, apresentando-se na tabela 53 as condições de tempo e temperatura, bem como os respectivos rendimentos na obtenção das desejadas 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**).

**Tabela 53** – Rendimentos obtidos na síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**80a-m**).

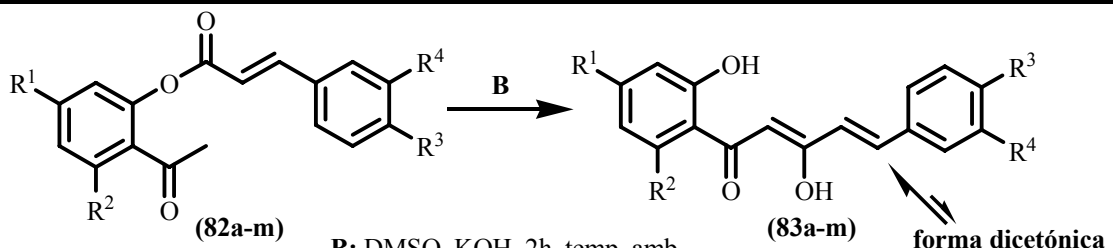
<p>(82) (69a,e-g) + R<sup>4</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(R<sup>3</sup>)-CH=CH-COX <math>\xrightarrow[\text{POCl}_3]{\text{Py seca}}</math> R<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(R<sup>2</sup>)-O-CO-CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(R<sup>3</sup>)-R<sup>4</sup> (<b>82a-m</b>)</p> <p>Para X = OH, POCl<sub>3</sub></p>			
<p>a) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H      e) R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H      i) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub>  b) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H      f) R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H      j) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H  c) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub>      g) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H      l) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H  d) R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H      h) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H      m) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub></p>			
Produto obtido	Temperatura da reacção	Tempo de reacção	η (%)
(82a)	temp. amb.	2 h	97
(82b)	60 °C	2 h	52
(82c)	60 °C	2 h	70
(82d)	temp. amb.	2 h	87
(82e)	60 °C	2 h	62
(82f)	60 °C	2 h	67
(82g)	temp. amb.	2 h	85
(82h)	60 °C	2 h	53
(82i)	60 °C	2 h	64
(82j)	temp. amb.	2 h	94
(82l)	60 °C	2 h	52
(82m)	60 °C	2 h	50

Analisando a tabela 53 podemos verificar que quando se usa cloreto de cinamoílo comercial, a reacção de esterificação ocorre à temperatura ambiente e são aquelas em que se obtêm os melhores rendimentos. Para todas estas reacções foi indispensável a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel usando o diclorometano como eluente, tendo-se obtido as 2'-cinamoíloxiacetofenonas pretendidas (**82a-m**) com rendimentos variáveis consoante o padrão de substituição, sendo sempre superiores a 50 %.

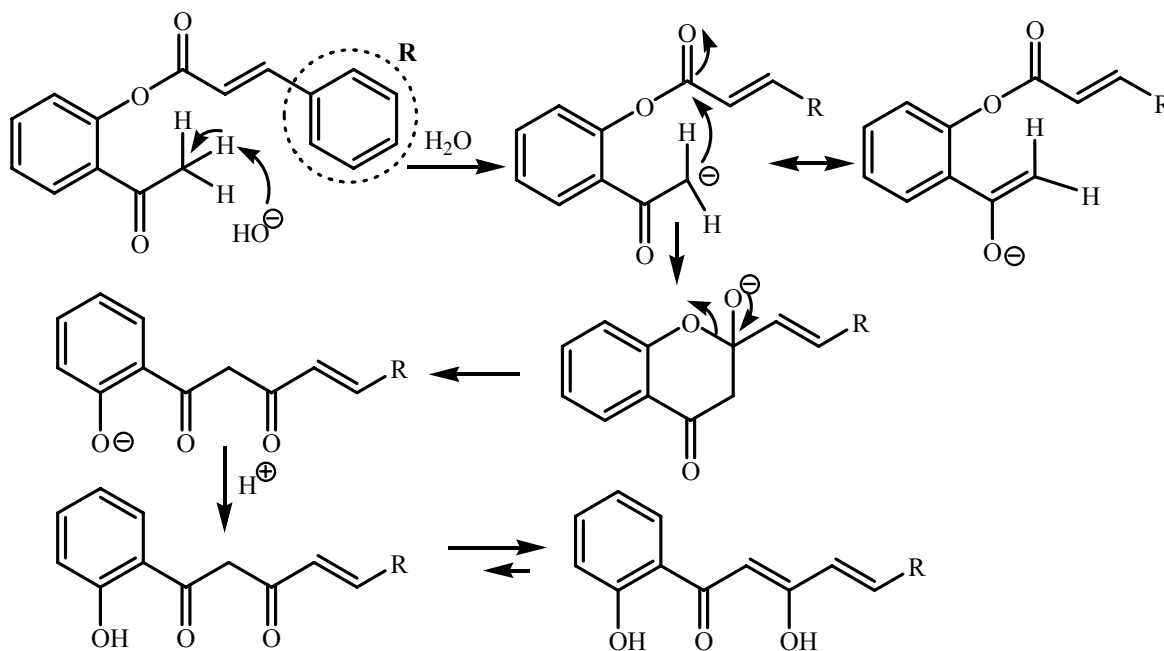
A segunda etapa consiste na transposição do grupo cinamoílo da posição 2' para a posição 2 da acetofenona, originando as 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas desejadas (**83a-m**). Assim, as 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**) foram dissolvidas em DMSO e, após adição do hidróxido de potássio moído (5 equivalentes), foram mantidas em agitação, à temperatura ambiente, durante cerca de duas horas.<sup>143</sup> Após finalização da reacção e análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos produtos obtidos, verificou-se que a forma predominante em solução era a forma enólica, no equilíbrio tautomérico formado. Com este método obtiveram-se as 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**) pretendidas em bons rendimentos (Tabela 54).



**Tabela 54** – Rendimentos obtidos na síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**).

 <p style="text-align: center;">B: DMSO, KOH, 2h, temp. amb.</p>		
<p>a) <math>R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H</math></p> <p>b) <math>R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = H</math></p> <p>c) <math>R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = OCH_3</math></p> <p>d) <math>R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = R^4 = H</math></p>	<p>e) <math>R^1 = R^3 = OCH_3, R^2 = R^4 = H</math></p> <p>f) <math>R^1 = R^3 = R^4 = OCH_3, R^2 = H</math></p> <p>g) <math>R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H</math></p> <p>h) <math>R^1 = H, R^2 = R^3 = OCH_3, R^4 = H</math></p>	<p>i) <math>R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3</math></p> <p>j) <math>R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H</math></p> <p>l) <math>R^1 = R^2 = R^3 = OCH_3, R^4 = H</math></p> <p>m) <math>R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3</math></p>
2'-Cinamoiloxiacetofenonas	Produto obtido	$\eta$ (%)
(82a)	(83a)	82
(82b)	(83b)	95
(82c)	(83c)	73
(82d)	(83d)	81
(82e)	(83e)	70
(82f)	(83f)	68
(82g)	(83g)	93
(82h)	(83h)	54
(82i)	(83i)	65
(82j)	(83j)	80
(82l)	(83l)	61
(82m)	(83m)	77

O mecanismo desta reacção envolve a formação de um carbanião, resultante da captura de um dos protões alfa da acetofenona, pela base. Este, por sua vez, permite a transposição do grupo cinamoilo dando origem ao composto  $\beta$ -dicetónico, que existe em equilíbrio com a forma enólica. Esta síntese específica é pela análise dos espectros de RMN de  $^1H$ , verifica-se que em solução a forma predominante é a forma enólica (Esquema LV).



ESQUEMA LV

A terceira e última etapa consistiria na bromação de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**) e ciclização dos produtos obtidos, num passo só, para a obtenção das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas desejadas (**80a-m**). No entanto, nesta fase do trabalho, devido à falta de tempo optou-se pela síntese de apenas alguns derivados, tendo-se excluído a síntese dos derivados com substituição 4'-metoxilo e simultaneamente com substituição no anel A. No entanto, pensa-se que a síntese destes derivados (**80e,h,l**) deve decorrer de uma forma análoga à descrita para os derivados similares (Tabela 55).

A uma solução de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-d,f,g,i,j,m**) em THF adicionou-se 1,1 equivalentes de PTT. A mistura reaccional foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante uma noite, sob atmosfera de azoto. As (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**) foram obtidas em rendimentos moderados (Tabela 55), após moroso processo de purificação por cromatografia em coluna, utilizando diclorometano como eluente.

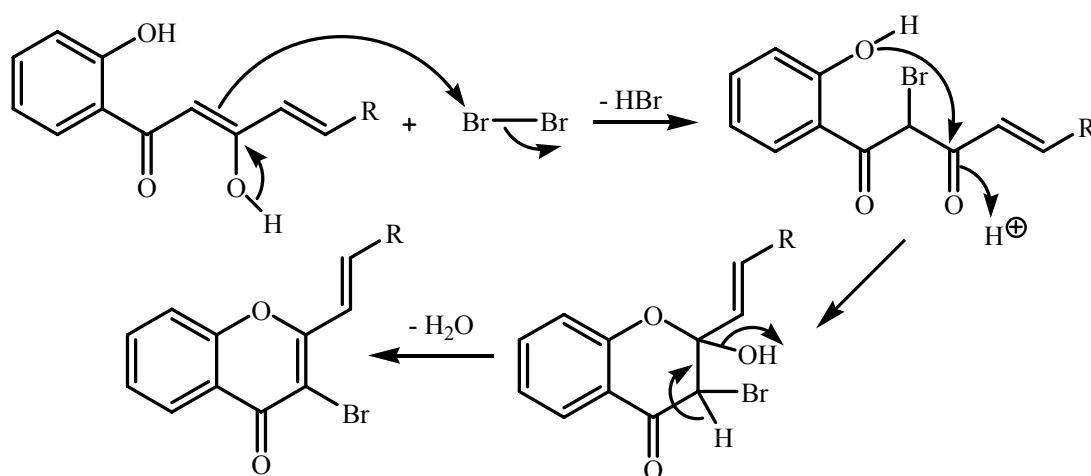
**Tabela 55** – Rendimentos obtidos na síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**).

C: EtOH, PTT, 12h, temp. amb.

<p>a) <math>R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H</math></p> <p>b) <math>R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = H</math></p> <p>c) <math>R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = OCH_3</math></p>	<p>d) <math>R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = R^4 = H</math></p> <p>f) <math>R^1 = R^3 = R^4 = OCH_3, R^2 = H</math></p> <p>g) <math>R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H</math></p>	<p>i) <math>R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3</math></p> <p>j) <math>R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H</math></p> <p>m) <math>R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3</math></p>
---	--	--

3-Hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona	Produto obtido	$\eta$ (%)
(83a)	(80a)	67
(83b)	(80b)	53
(83c)	(80c)	64
(83d)	(80d)	97
(83f)	(80f)	60
(83g)	(80g)	84
(83i)	(80i)	58
(83j)	(80j)	49
(83m)	(80m)	30

O mecanismo de bromação envolvendo o PTT consiste na halogenação da dupla ligação enólica com libertação de ácido bromídrico. Seguidamente ocorre o ataque nucleófilo do grupo hidroxilo da acetofenona à dupla ligação na posição 3, com fecho de anel, o qual após desidratação origina as (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (Esquema LVI).



**ESQUEMA LVI**

### 3.3 Síntese de 2,3-diarilxantonas

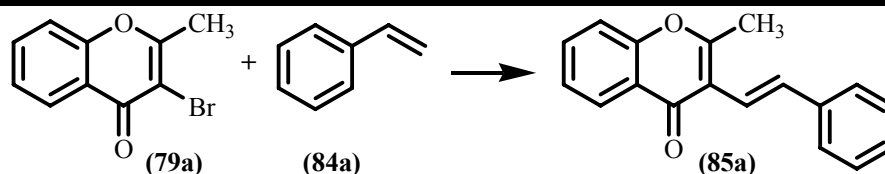
#### 3.3.1 Partindo da 3-bromo-2-metilcromona

##### 3.3.1.1 Síntese de (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas

Nas últimas décadas, a reacção de olefinas com haletos de arilo ou vinilo catalisada por paládio (reacção de Heck) tornou-se um método eficiente em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono (ver capítulo 2, Parte II). A síntese de (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**) envolve a utilização de catalisadores de paládio, em reacções do tipo Heck, em que as olefinas são os estirenos (**84a-c**) e o derivado bromado é a 3-bromo-2-metilcromona (**79a**) (Anexo IV, pág. 461).

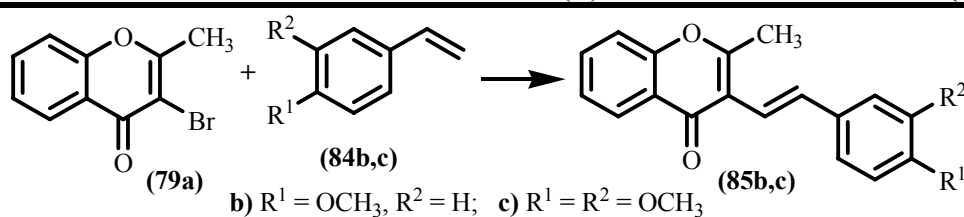
Iniciou-se a optimização desta transformação utilizando a 3-bromo-2-metilcromona (**79a**) e um excesso de estireno simples (**84a**), na presença de acetato de paládio, trietilamina e trifenilfosfina e usando a *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) como solvente. Após 24 horas a 100 °C não foi possível isolar qualquer produto (entrada 1I, Tabela 56), recuperando-se alguma quantidade da cromona de partida. Decidiu-se então elevar a temperatura para 160 °C e após purificação da mistura reaccional por cromatografia em placa de sílica gel obteve-se a (*E*)-2-metil-3-estirilcromona desejada (**85a**), com um rendimento de 2 % (entrada 2I). A alteração do catalisador para tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0), elevou o rendimento para 9 % (entrada 3I). Aumentando a quantidade de catalisador para 5 mol % aumentou-se um pouco mais o rendimento (21 %, entrada 4I). O aumento da quantidade de estireno e diminuição do tempo de reacção, contribuíram para melhores rendimentos na síntese da (*E*)-2-metil-3-estirilcromona (**85a**) (entradas 5I a 9I). A utilização de outros catalisadores de paládio nas mesmas condições da entrada 7I, obtiveram resultados de síntese muito similares (entradas 10I e 11I).

Foram utilizadas outras bases e outras fosfinas no sentido de melhorar o rendimento de síntese da (*E*)-2-metil-3-estirilcromona (**85a**) mas revelaram-se menos eficientes do que as condições apresentadas na tabela 56, entradas 7I, 10I e 11I, em que se obtiveram os melhores rendimento de síntese (46-48 %).



Entrada	Catal. (equiv.)	PPh <sub>3</sub> (equiv.)	NEt <sub>3</sub> (equiv.)	(84a) (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (85a) %
1I	Pd(OAc) <sub>2</sub> – 0,02	0,1	1	2,5	24	100	0
2I	Pd(OAc) <sub>2</sub> – 0,02	0,1	1	2,5	24	160	2
3I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,02	0,1	1	2,5	24	160	9
4I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	2,5	24	160	21
5I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	24	160	25
6I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	12	160	29
7I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	48
8I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	6	160	36
9I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	3	160	27
10I	PdCl <sub>2</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	48
11I	Pd(OAc) <sub>2</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	46

A síntese dos derivados (*E*)-2-metil-4'-metoxi-3-estirilcromona (**85b**) e (*E*)-2-metil-3',4'-dimetoxi-3-estirilcromona (**85c**) envolveu a aplicação de algumas condições descritas na tabela 56 com o objectivo de otimizar o método de síntese destes derivados e os resultados estão expressos na tabela 57.



Entrada	Catal. (equiv.)	PPh <sub>3</sub> (equiv.)	Et <sub>3</sub> N (equiv.)	Estireno (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (85b) %	η (85c) %
1J	Pd(OAc) <sub>2</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	28	17
2J	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	43	30
3J	PdCl <sub>2</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	49	52

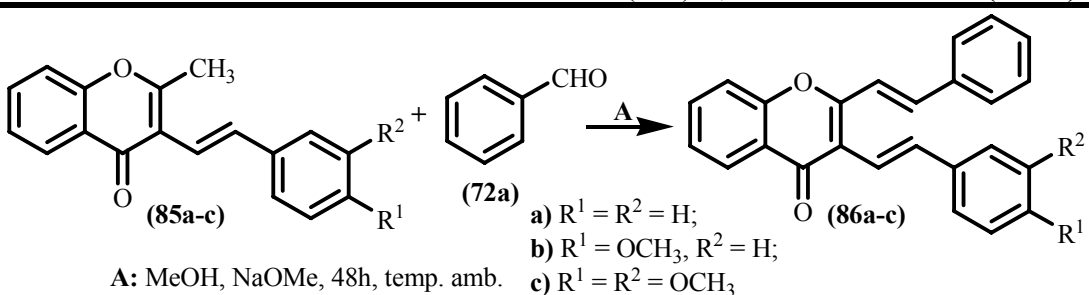
Analisando a tabela 57 pode constatar-se que os melhores rendimentos na síntese das (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85b,c**) são obtidos na presença do catalisador cloreto de paládio (Tabela 57, entrada 3J), em condições e rendimentos muito similares às da (*E*)-2-metil-3-estirilcromona não substituída (**85a**) (ver tabela 56, entrada 10I).

Comparando as tabelas 56 e 57 verifica-se que a alteração de catalisador na síntese do derivado **(85a)** não provoca alteração no seu rendimento de síntese, não ocorrendo o mesmo para os derivados **(85b)** e **(85c)**. Estes, na presença do tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) apresentam rendimentos inferiores (entrada 2J) e na presença de acetato de paládio, os rendimentos obtidos são ainda mais baixos (entrada 1J), sendo esta alteração de catalisador mais notória ao nível do derivado com maior número de substituintes, a (*E*)-2-metil-3',4'-dimetoxi-3-estirilcromona **(85c)**.

### 3.3.1.2 Síntese de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas

As (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas **(86a-c)** foram obtidas por condensação do tipo aldol em meio básico, de (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas com benzaldeídos, ambos adequadamente substituídos. Adicionou-se a (*E*)-2-metil-3-estirilcromona **(85a-c)** adequada a uma solução de metóxido de sódio em metanol, preparada para o efeito com sódio metálico e metanol recentemente destilado, e deixou-se arrefecer a solução até à temperatura ambiente. Seguidamente, adicionou-se o benzaldeído apropriado **(72a-c)** (ver esquema LII) e a mistura reaccional foi mantida em agitação e à temperatura ambiente. As melhores condições de reacção foram alcançadas após 48 horas de reacção e usando 4 equivalentes de base, contudo, apenas se conseguiu efectuar a condensação com o benzaldeído não substituído **(72a)** (Tabela 58).

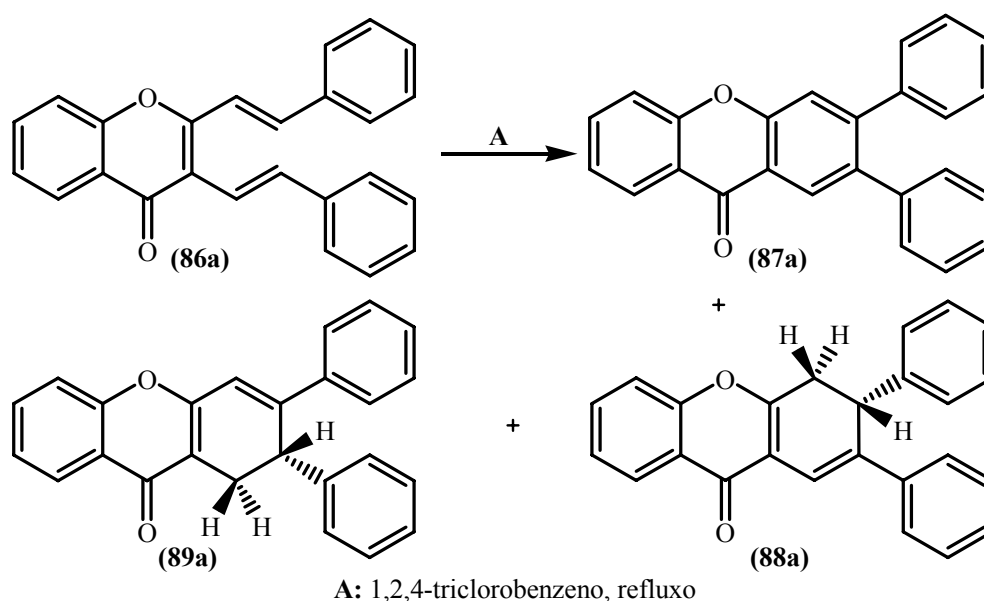
**Tabela 58** – Rendimentos obtidos na síntese de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas **(86a-c)**.

 <p>A: MeOH, NaOMe, 48h, temp. amb.</p> <p>a) <math>R^1 = R^2 = H</math>;  b) <math>R^1 = OCH_3</math>, <math>R^2 = H</math>;  c) <math>R^1 = R^2 = OCH_3</math></p>		
3-Estirilcromona	Produto obtido	$\eta$ (%)
<b>(85a)</b>	<b>(86a)</b>	53
<b>(85b)</b>	<b>(86b)</b>	67
<b>(85c)</b>	<b>(86c)</b>	69

Efectuaram-se várias experiências no sentido de se obter a condensação com os benzaldeídos substituídos (**72b** e **72c**), no entanto, mesmo após várias semanas de reacção não foi possível isolar qualquer produto, recuperando-se alguma quantidade dos reagentes de partida.

### 3.3.1.3 Síntese de 2,3-diarilxantonas a partir de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas

As 2,3-diarilxantonas (**87a-c**) foram obtidas por um método simples e que consiste em refluxar uma solução de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**) em 1,2,4-triclorobenzeno. Verificou-se que na síntese da 2,3-difenilxantona (**87a**) foi também possível isolar dois produtos minoritários. A análise dos espectros de RMN revelaram que o composto com maior *R<sub>f</sub>* era a 2,3-difenil-3,4-di-hidroxantona (**88a**) e o de menor *R<sub>f</sub>* era a 2,3-difenil-1,2-di-hidroxantona (**89a**), intermediários semi-oxidados da xantona final (Esquema LVII).



ESQUEMA LVII

A optimização do tempo de reacção demonstrou que os melhores rendimentos foram alcançados com 18 horas de reacção, sendo que com somente 12 horas de reacção e ao fim de 24 horas os rendimentos eram inferiores aos obtidos com 18 horas. Este facto explica o

aumento de produtos de degradação observado no tratamento e purificação da mistura reaccional. Com esta metodologia as 2,3-diarilxantonas (**87a-c**) foram obtidas em bons rendimentos (> 80 %, Tabela 59).

**Tabela 59** – Rendimentos obtidos na síntese de 2,3-diarilxantonas (**87a-c**) a partir de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**).

**A:** 1,2,4-triclorobenzeno, 18h, refluxo

a)  $R^1 = R^2 = H$ ;  
b)  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = H$ ;  
c)  $R^1 = R^2 = OCH_3$

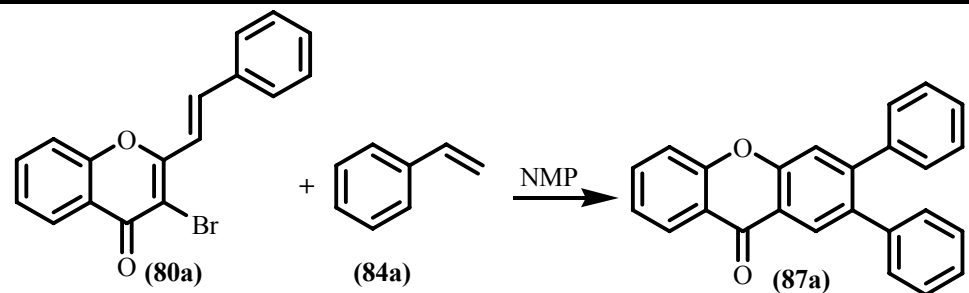
2,3-Diestirilcromona	Produto obtido	$\eta$ (%)
( <b>86a</b> )	( <b>87a</b> )	85
( <b>86b</b> )	( <b>87b</b> )	80
( <b>86c</b> )	( <b>87c</b> )	84

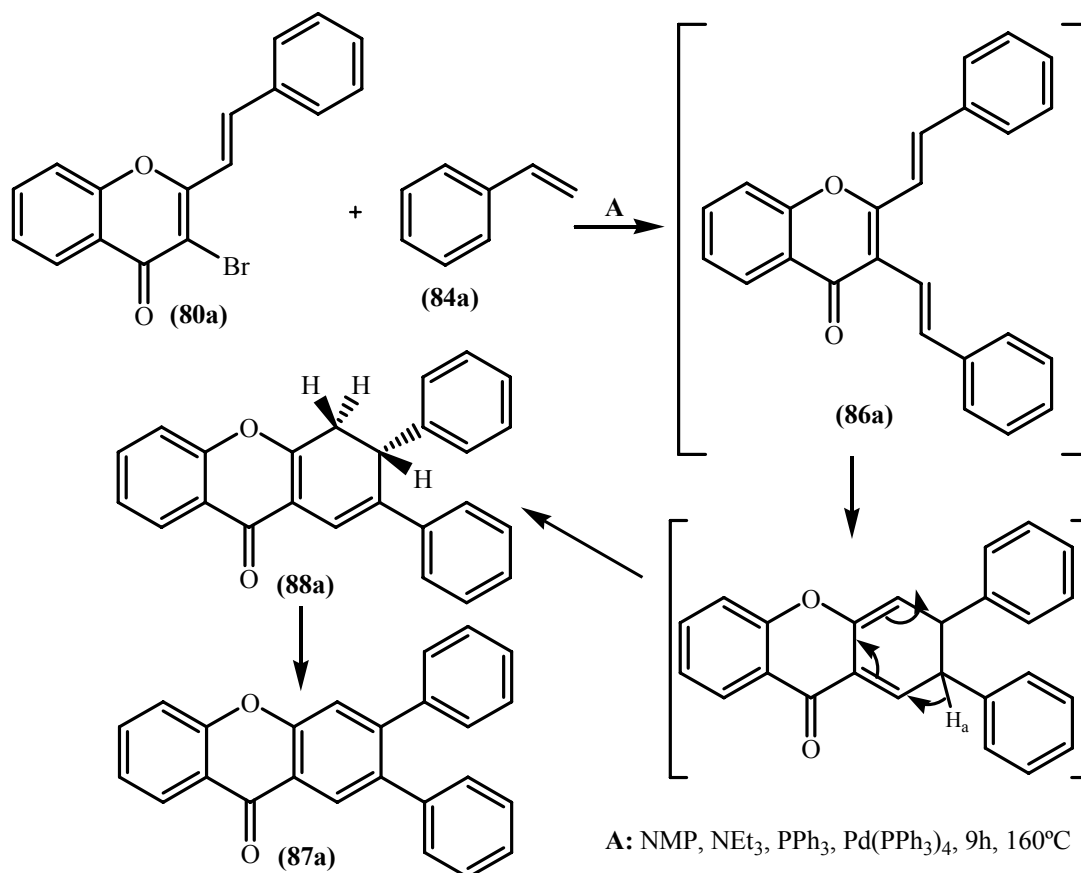
### 3.3.2 Partindo de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas

O primeiro estudo consistiu na aplicação das condições experimentais estabelecidas na síntese das (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (entradas 7I e 10I, Tabela 56) na reacção da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**80a**) com o estireno (**84a**) (entradas 1L e 2L, Tabela 60). A análise da mistura reaccional por tlc revelou a presença de duas fracções principais. O espectro de RMN da fracção maioritária de maior  $R_f$  indicou que não se tratava da (*E,E*)-2,3-diestirilcromona pretendida (**86a**) mas sim da 2,3-difenilxantona (**87a**) (Esquema LVIII). A análise do espectro de RMN do produto minoritário de menor  $R_f$  revelou a presença da 2,3-difenil-3,4-di-hidroxantona (**88a**), intermediário semi-oxidado da xantona final. Este tipo de intermediário também já tinha sido isolado na síntese da 2,3-difenilxantona (**87a**) a partir da 2,3-diestirilcromona (**86a**). Este facto indica que a reacção de Heck levará à formação da 2,3-diestirilcromona (**86a**), e que provavelmente a elevada temperatura das condições reaccionais promove a electrociclização seguida de oxidação, para dar origem à 2,3-difenilxantona (**87a**) (Esquema LVIII).<sup>153</sup> Este tipo de electrociclização térmica já foi reportada na literatura,<sup>154,155</sup> enquanto a consequente oxidação é promovida pela aromaticidade do composto final (**87a**).



**Tabela 60** – Rendimentos obtidos na síntese da 2,3-difenilxantona (**87a**) a partir da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**80a**).

							
Entrada	Catal. (equiv.)	PPh <sub>3</sub> (equiv.)	NEt <sub>3</sub> (equiv.)	(84a) (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η (87a) %
1L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	54
2L	PdCl <sub>2</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	34
3L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	refluxo	45
4L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	3	160	36
5L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	6	160	50
6L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	12	160	12
7L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	2	9	160	33
8L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,2	1	5	9	160	11
9L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,1	0,1	1	5	9	160	48
10L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	2	5	9	160	52
11L	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	4	5	9	160	56



ESQUEMA LVIII

Contrariamente ao observado para as (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**86a-c**), a síntese da 2,3-diarilxantona (**87a**) usando o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalisador apresenta melhores rendimentos (entradas 1L e 2L). O aumento da temperatura de reacção, refluxo de NMP, não levou a um aumento no rendimento da reacção (entrada 3L), verificando-se por tlc um aumento dos produtos de degradação e que dificulta ainda mais o processo de purificação. Posteriormente efectuou-se um estudo do efeito do tempo na reacção de Heck para a obtenção da 2,3-difenilxantona (**87a**), com 3, 6 e 12 horas de reacção (entradas 4L-6L). Verifica-se um aumento gradual com o aumento da temperatura até a um máximo de 9 horas, sendo que ao fim de 12 horas de reacção o rendimento decresce abruptamente para 12 % (3h, 36 %; 6h, 50 %; 9h, 54 % e 12h, 12 %).

Depois da optimização do tempo e temperatura de reacção diminuiu-se a quantidade de estireno utilizada e verificou-se que o rendimento da reacção é inferior quando se utiliza somente 2 equivalentes de estireno (33 %, entrada 7L). Um aumento na quantidade de catalisador também não acarreta melhores resultados na síntese da 2,3-difenilxantona (**87a**) (entrada 8L). A alteração da quantidade de fosfina (entrada 8L) teve um forte impacto no rendimento da reacção, diminuindo bruscamente de 54 % para 11 %, quando se utiliza 0,1 e 0,2 equivalentes, respectivamente. Finalmente a alteração da quantidade de base para 2 e 4 equivalentes (entradas 10L e 11L), levou a ligeiros aumentos nos rendimentos obtidos, sendo respectivamente de 52 e 56 % (entradas 10L e 11L).

Na utilização do 4-metoxiestireno (**84b**) na síntese da 2-(4-metoxifenil)-3-fenilxantona (**87b**) fez-se também um pequeno estudo para avaliar as melhores condições de reacção (Tabela 61). Como se verificou no estudo anterior, o factor tempo é fundamental neste tipo de reacção química. Para o efeito realizaram-se experiências a 160°C com 3, 6, 9 e 12 horas de reacção utilizando o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalisador (entradas 1M-4M, Tabela 61).

**Tabela 61** – Rendimentos obtidos na síntese da 2-(4-metoxifenil)-3-fenilxantona (**87b**) a partir da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**80a**).

Entrada	Catal. (equiv.)	PPh <sub>3</sub> (equiv.)	NEt <sub>3</sub> (equiv.)	(84a) (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η ( <b>87b</b> ) %
1M	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	3	160	61
2M	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	6	160	57
3M	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	9	160	43
4M	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	12	160	22
5M	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	3	refluxo	37
6M	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	2	3	160	66
7M	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	4	2	3	160	58

Verificou-se que o melhor rendimento foi obtido com o menor tempo de reacção, ou seja 3 horas, e que o aumento do tempo de reacção contribuiu para uma diminuição do rendimento, provavelmente devido à degradação do produto no meio reaccional. Seguidamente elevou-se a temperatura da reacção, refluxo de NMP, e com 3 horas de reacção o rendimento diminui para cerca de metade daquele que foi obtido com a temperatura de 160°C (entrada 5M). A diminuição da quantidade de estireno para 2 equivalentes, uma temperatura de 160°C durante 3 horas revelaram ser as melhores condições experimentais para a síntese da 2-(4-metoxifenil)-3-fenilxantona (**87b**) (entrada 6M). Com as condições descritas anteriormente, o aumento da quantidade de base não contribuiu para melhorar os rendimentos obtidos (entrada 7M).

Na síntese da 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenilxantona (**87c**) encontrou-se uma relação interessante de tempo e temperatura em que se obtêm os mesmos rendimentos (30 %), usando uma temperatura de 160°C durante 12 horas e refluxo durante 3 horas (entradas 1N e 2N, Tabela 62). Uma relação intermédia de tempo e temperatura levou a um ligeiro aumento no rendimento da reacção (37 %, entrada 3N). Com as três condições experimentais descritas anteriormente e diminuindo a quantidade de estireno para 2 equivalentes (entradas 4N-6N), verificou-se um aumento no rendimento (45 %) na síntese da 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenilxantona (**87c**).

Um aumento na quantidade de base nas melhores condições obtidas até então não provocou alteração no rendimento da reacção (comparar entradas 4N e 7N).

**Tabela 62** – Rendimentos obtidos na síntese da 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenilxantona (**87c**) a partir da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**80a**).

Reaction scheme: (**80a**) + (**84c**)  $\xrightarrow{\text{NMP}}$  (**87c**)

Entrada	Catal. (equiv.)	PPh <sub>3</sub> (equiv.)	NEt <sub>3</sub> (equiv.)	( <b>84a</b> ) (equiv.)	Tempo (h)	Temp. (°C)	η ( <b>87c</b> ) %
1N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	12	160	30
2N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	3	refluxo	30
3N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	5	6	refluxo	37
4N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	2	12	160	45
5N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	2	3	refluxo	35
6N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	1	2	6	refluxo	42
7N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> – 0,05	0,1	4	2	12	160	44

Analisando as três tabelas anteriores (Tabelas 60-62) verifica-se que as melhores condições experimentais obtidas na reacção de Heck utilizam 0,05 equivalentes de catalisador, 0,1 equivalentes de trifenilfosfina a uma temperatura de 160°C e que variam consoante o estireno usado. Obtiveram-se melhores resultados para os estirenos substituídos (**84b,c**) quando se usa somente 2 equivalentes deste reagente relativamente à bromocromona, enquanto que para o estireno não substituído (**84a**) são necessários 5 equivalentes. Verifica-se também variações na quantidade de trietilamina e de tempo de reacção para a obtenção dos melhores rendimentos na síntese de 2,3-diarilxantonas (**87a-c**) a partir da 3-bromo-2-estirilcromona (**80a**).

Após este estudo, fez-se uma extrapolação das condições experimentais em que obtiveram os melhores resultados com estes estirenos (**84a-c**) para as outras (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80b-d,f,g,i,j,m**) e obtiveram-se resultados similares mas que nem sempre revelaram ser as melhores condições experimentais para a obtenção das respectivas 2,3-diarilxantonas (**87d-z**) (Anexo V, pág. 463). Para esta consideração contribuíram os

resultados obtidos de uma série de experiências que se efectuaram e em que se variou a quantidade de base e de estireno bem como de tempo e temperatura de reacção. Assim sendo, apresenta-se na tabela 63 as condições experimentais que levam à obtenção dos melhores rendimentos na síntese das 2,3-diarilxantonas (**87a-z**) [para todos os casos utilizou-se 0,05 equivalentes de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; 0,1 equivalentes de PPh<sub>3</sub> e 5 equivalentes de estireno não substituído (**84a**) e 2 equivalentes dos estirenos metoxilados (**84b,c**)].

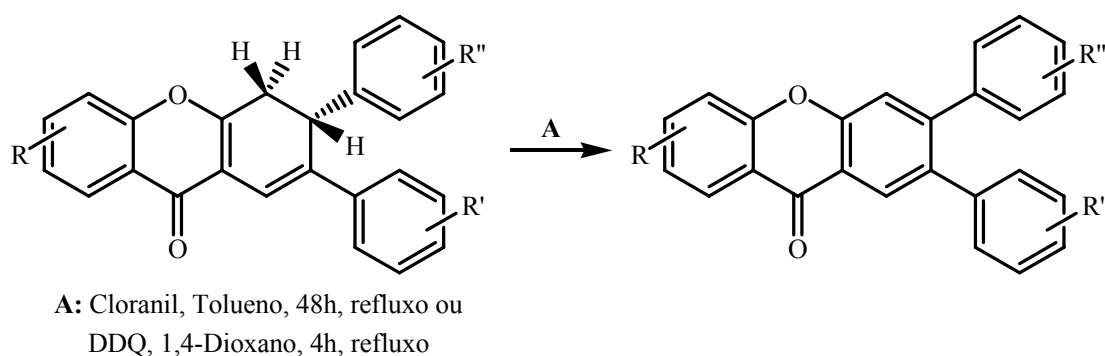
De salientar que da reacção de Heck de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**) com estirenos (**84a-c**) e em determinadas condições experimentais consegue-se isolar um produto de maior R<sub>f</sub>, geralmente maioritário, correspondente às 2,3-diarilxantonas (**87a-z**) e o produto de menor R<sub>f</sub>, na maior parte dos casos minoritário, correspondente às 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas (**88a-z**). No caso do derivado bromado possuir um grupo 5-metoxilo (**80g,i,j,m**), é também possível isolar, em alguns casos, derivados hidroxilados na posição 8 da respectiva 2,3-diarilxantona (**90o-z**) (Tabela 63).

Na parte experimental apresenta-se algumas das condições reaccionais em que é possível observar-se o aparecimentos de todos os produtos da reacção de Heck de 3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**) com estirenos (**84a-c**): 2,3-diarilxantonas (**87a-z**), 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas (**88a-z**) e 8-hidroxi-2,3-diarilxantona (**90o-z**).

**Tabela 63** – Melhores rendimentos obtidos na síntese de 2,3-diarilxantonas (**87a-z**) a partir de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**).

<b>(80)</b> A: NMP; 1 equiv. NEt <sub>3</sub> <sup>*</sup> ; 0,1 equiv. PPh <sub>3</sub> ; 0,05 equiv. Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>											
<b>a)</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H <b>f)</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> * 4 equiv.											
<b>b)</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>4</sup> = H <b>g)</b> R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H <b>(84)</b>											
<b>b<sub>0</sub>)</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = OBn, R <sup>4</sup> = H <b>i)</b> R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> <b>a)</b> R <sup>5</sup> = R <sup>6</sup> = H (5 equiv.)											
<b>c)</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> <b>j)</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H <b>b)</b> R <sup>5</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>6</sup> = H (2 equiv.)											
<b>d)</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H <b>m)</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> <b>c)</b> R <sup>5</sup> = R <sup>6</sup> = OCH <sub>3</sub> (2 equiv.)											
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Tempo (h)	Temp. (°C)	(87) η (%)	(88) η (%)	(90) η (%)
a	H	H	H	H	H	H	9	160*	56	---	---
b	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	3	160	66	14	---
c	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	12	160	45	---	---
d	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	9	refluxo	60	11	---
d <sub>0</sub>	H	H	OBn	H	H	H	6	refluxo	51	---	---
e	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	9	refluxo	62	---	---
e <sub>0</sub>	H	H	OBn	H	OCH <sub>3</sub>	H	6	refluxo*	66	---	---
f	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	9	refluxo	28	---	---
f <sub>0</sub>	H	H	OBn	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	12	refluxo	39	27	---
g	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	9	refluxo	62	3	---
h	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	9	refluxo	80	---	---
i	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3	refluxo	70	---	---
j	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	6	refluxo	47	17	---
k	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	3	refluxo	31	32	---
l	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	9	refluxo	23	25	---
m	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	6	refluxo	13	3	---
n	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3	refluxo	35	7	---
o	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9	refluxo	58	---	---
p	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	9	refluxo	24	---	37
q	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	6	refluxo	22	10	3
r	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	9	refluxo	50	---	1
s	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	9	refluxo	43	---	11
t	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6	refluxo	42	---	2
u	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	9	refluxo	17	---	---
v	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	6	160	46	---	---
x	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	9	refluxo	20	10	5
z	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3	refluxo	24	5	4

Para comprovar que as 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas (**88a-z**) são intermediários na síntese das 2,3-diarilxantonas (**87a-z**), as primeiras foram sujeitas a oxidação por forma a verificar a formação da respectiva 2,3-diarilxantona final (Esquema LIX). Para o efeito utilizaram-se dois oxidantes, o cloranil (tetracloro-1,4-benzoquinona) e a DDQ (1,2-diciano-3,4-dicloro-1,4-benzoquinona). Sendo o cloranil um oxidante mais fraco que a DDQ foi necessário maior tempo de reacção mas os rendimentos foram quantitativos na oxidação de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas em 2,3-diarilxantonas. Usando a DDQ como oxidante, ao fim de 4 horas todo o reagente de partida tinha sido consumido e conseguiu-se isolar as respectivas 2,3-diarilxantonas em bons rendimentos (80 %).



ESQUEMA LIX

### 3.4 Síntese de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas

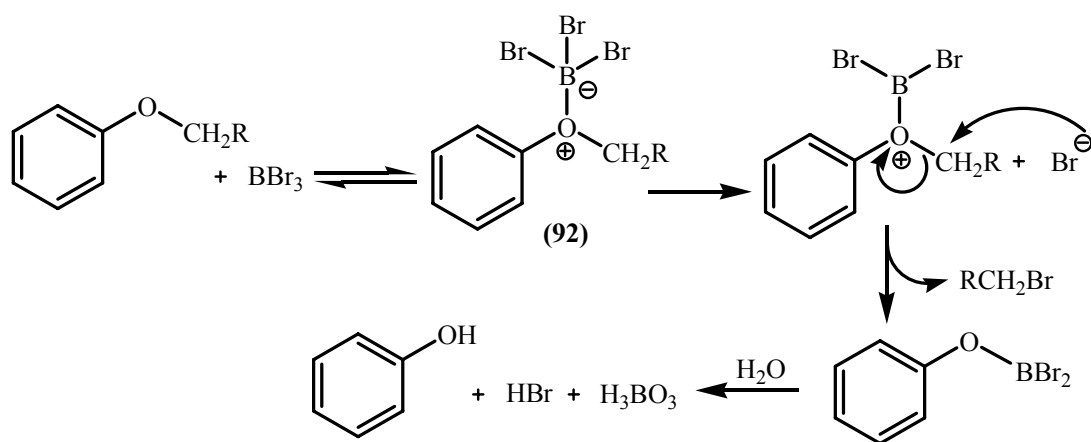
Para finalizar este trabalho e de modo a obter as desejadas 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91a-z**) foi necessário proceder à clivagem dos grupos protectores, benzilo e metilo, dos hidroxilos das 2,3-diarilxantonas (**87b-z**). A escolha do método recaiu sobre a utilização do tribrometo de boro ( $\text{BBr}_3$ ) como agente desprotector, dado este reagente não ser selectivo para o grupo a desproteger. De salientar que as desalquilações com  $\text{BBr}_3$  são altamente exotérmicas pelo que são utilizadas baixas temperaturas (tipicamente entre  $-78^\circ\text{C}$  e  $0^\circ\text{C}$ ). O  $\text{BBr}_3$  é também altamente sensível à humidade pelo que as reacções devem ser efectuadas utilizando o material de vidro bem seco e em atmosfera inerte, sendo que

solventes como a água e o acetonitrilo não são aconselhados para reacções com este tipo de reagente.<sup>156</sup>

Para o efeito, a uma solução de 2,3-diarilxantonas (**87b-z**) em diclorometano, recentemente destilado, em agitação e sob atmosfera de azoto, num banho de 2-propanol mantido a - 78°C, adicionou-se 2,5 equivalentes de tribrometo de boro por cada grupo metilo ou benzilo a remover. Após a adição do BBr<sub>3</sub>, a mistura reaccional é removida do banho a - 78°C, deixada atingir a temperatura ambiente e mantida em agitação por um tempo variável consoante o número e tipo de grupos a remover.

Dado a falta de tempo apenas foi possível proceder à remoção dos grupos protectores de alguns derivados das 2,3-diarilxantonas (**87b-j,o-t**) (Anexo VI, pág. 465) e os resultados obtidos estão expressos na tabela 64. Analisando a tabela 64 podemos verificar que os rendimentos da desprotecção são geralmente bons excepto para os derivados que possuem grupos 6-metoxilo (**91j,t**). Mesmo após vários dias de reacção, ainda se isola alguma quantidade de reagente de partida (**87j,t**), pelo que os rendimentos apresentados são substancialmente inferiores aos apresentados para os restantes derivados (**91b-i,o-s**).

O primeiro passo do mecanismo desta reacção consiste provavelmente no ataque do oxigénio da ligação éter ao átomo de boro do reagente para formar um íleto (**92**).<sup>157,158</sup> A adição de água para terminar a reacção origina ácido bromídrico que promove a formação do derivado hidroxilado (Esquema LX).



ESQUEMA LX



**Tabela 64** – Rendimentos obtidos na síntese de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91b-j, o-t**).

**(87b-z)**

$\xrightarrow{\text{A}}$

**(91b-z)**

A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, BBr<sub>3</sub>, - 78°C, N<sub>2</sub>

**(87b-z)**

**b)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H

**c)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>

**d)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

**d<sub>0</sub>)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OBn, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

**e)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H

**e<sub>0</sub>)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OBn, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H

**f)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>

**f<sub>0</sub>)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OBn, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>

**g)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

**h)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H

**i)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>

**j)** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

**o)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

**p)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = H

**q)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>

**r)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

**s)** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>

**t)** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	Tempo (h)	(91) η (%)
<b>b</b>	H	H	H	H	OH	H	1	72
<b>c</b>	H	H	H	H	OH	OH	2	80
<b>d</b>	H	H	OH	H	H	H	1	82
<b>d<sub>0</sub></b>	H	H	OH	H	H	H	24	69
<b>e</b>	H	H	OH	H	OH		2	94
<b>e<sub>0</sub></b>	H	H	OH	H	OH	H	24	82
<b>f</b>	H	H	OH	H	OH	OH	3	80
<b>f<sub>0</sub></b>	H	H	OH	H	OH	OH	24	92
<b>g</b>	H	H	OH	OH	H	H	2	80
<b>h</b>	H	H	OH	OH	OH	H	3	94
<b>i</b>	H	H	OH	OH	OH	OH	4	70
<b>j</b>	OH	H	H	H	H	H	72	37
<b>o</b>	H	OH	H	H	H	H	1	63
<b>p</b>	H	OH	H	H	OH	H	2	90
<b>q</b>	H	OH	H	H	OH	OH	3	83
<b>r</b>	H	OH	OH	OH	H	H	3	71
<b>s</b>	H	OH	OH	OH	OH	OH	5	90
<b>t</b>	OH	OH	H	H	H	H	120	60

## CAPÍTULO 4

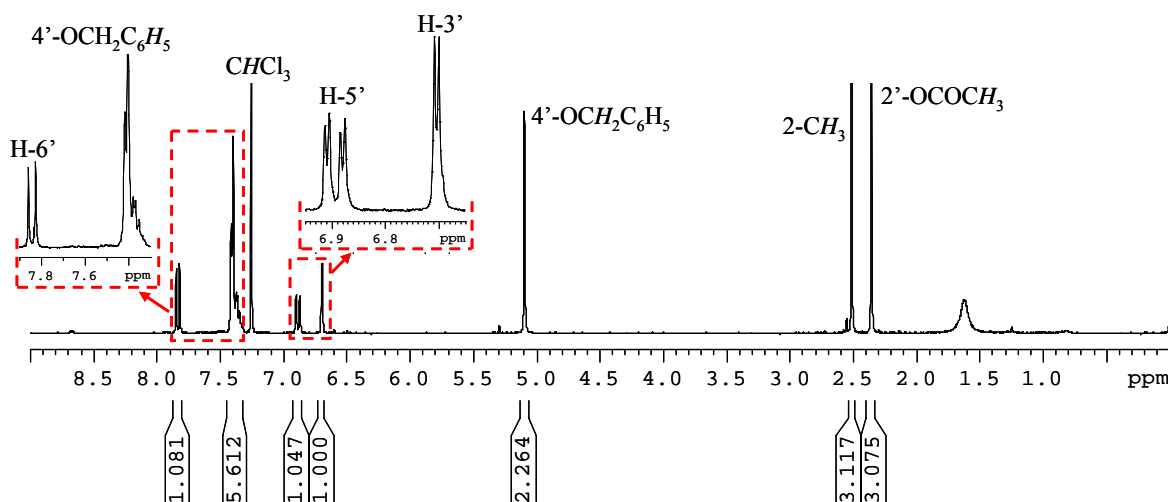
### CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS NA SÍNTESE DE 2,3-DIARILXANTONAS



## 4.1 Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)

### 4.1.1 Caracterização de 2'-acetiloxiacetofenonas

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2'-acetiloxiacetofenonas [(76a-d), Anexo III, pág. 459] é muito simples, o que facilita o inequívoco assinalamento dos seus sinais. Assim, na zona de maior protecção aparecem os sinais em forma de singuleto, correspondentes à ressonância de protões do  $\text{CH}_3$  do grupo 2'-acetiloxilo e os protões metílicos da posição 2 da acetofenona, respectivamente a  $\delta$  2,24-2,36 e 2,47-2,56 ppm (Tabela 65). Quando as 2'-acetiloxiacetofenonas se encontram substituídas com grupos benziloxilo (76b-d), surge ainda na zona alifática o sinal em forma de singuleto, correspondente à ressonância dos protões  $\text{CH}_2$  do grupo benziloxilo, a  $\delta$  5,02-5,11 ppm (Figura 35).



**Figura 35** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2'-acetiloxi-4'-benziloxiacetofenona (76b).

Na zona aromática dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  deste tipo de compostos aparecem naturalmente os protões correspondentes ao anel aromático da acetofenona e ainda, na forma de multipeto, os sinais correspondentes à ressonância dos protões dos grupos substituintes benziloxilo. A presença destes grupos substituintes (fortes dadores de electrões) afecta a ressonância dos protões em posições *orto* relativamente a eles. Assim, na presença do grupo 4'-benziloxilo a ressonância dos protões H-3' e H-5' sofrem desvios,

para menores valores de frequência, na ordem dos  $\Delta\delta \sim - 0,4$  ppm, enquanto na presença dos grupos 4',6'-dibenziloxilo, estes desvios são mais acentuados, na ordem dos  $\Delta\delta \sim - 0,8$  ppm.

**Tabela 65** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2'-acetiloxiacetofenonas (**76a-d**).

Comp.	(76a)	(76b)	(76c)	(76d)
2'-OCOCH <sub>3</sub>	2,35 s	2,36 s	2,24 s	2,25 s
2-CH <sub>3</sub>	2,56 s	2,52 s	2,50 s	2,47 s
H-3'	7,12 dd <i>J</i> 7,9 e 1,1 Hz	6,70 d <i>J</i> 2,5 Hz	6,72 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,33 d <i>J</i> 2,2 Hz
H-4'	7,54 ddd <i>J</i> 7,9; 7,6 e 1,7 Hz	---	7,33 t <i>J</i> 8,3 Hz	---
H-5'	7,33 ddd <i>J</i> 7,7; 7,6 e 1,1 Hz	6,89 dd <i>J</i> 8,8 e 2,5 Hz	6,88 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,51 d <i>J</i> 2,2 Hz
H-6'	7,82 dd <i>J</i> 7,7 e 1,7 Hz	7,84 d <i>J</i> 8,8 Hz	---	---

À semelhança dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2'-acetiloxiacetofenonas (**76a-d**) apresentam-se igualmente simples. Os sinais que se identificam com mais facilidade são os correspondentes à ressonância:

- do carbono metílico do grupo 2'-acetiloxilo, a  $\delta$  20,9-21,2 ppm,
- do carbono do grupo 2-CH<sub>3</sub> da acetofenona, a  $\delta$  29,0-32,1 ppm,
- do carbono do grupo carbonilo do éster, a  $\delta$  169,4-169,5 ppm,
- do carbono carbonílico da acetofenona, ou seja C-1, a  $\delta$  195,7-200,6 ppm.

A elevados valores de frequência aparece ainda o sinal correspondente à ressonância do carbono C-2' (visto ser um carbono ligado a um átomo de oxigénio por uma ligação simples), a desvios de 147,8-151,3 ppm, bem como os correspondentes à ressonância dos carbonos aos quais os grupos substituintes benziloxilo estão ligados, ou seja, C-4' e C-6' (Tabela 66).

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos benziloxilos aparecem em zonas típicas dos anéis aromáticos, sendo que C-2,6 e C-3,5 aparecem na forma de dois sinais de grande intensidade a  $\delta$  127,4-127,6 e 128,7 ppm, respectivamente.

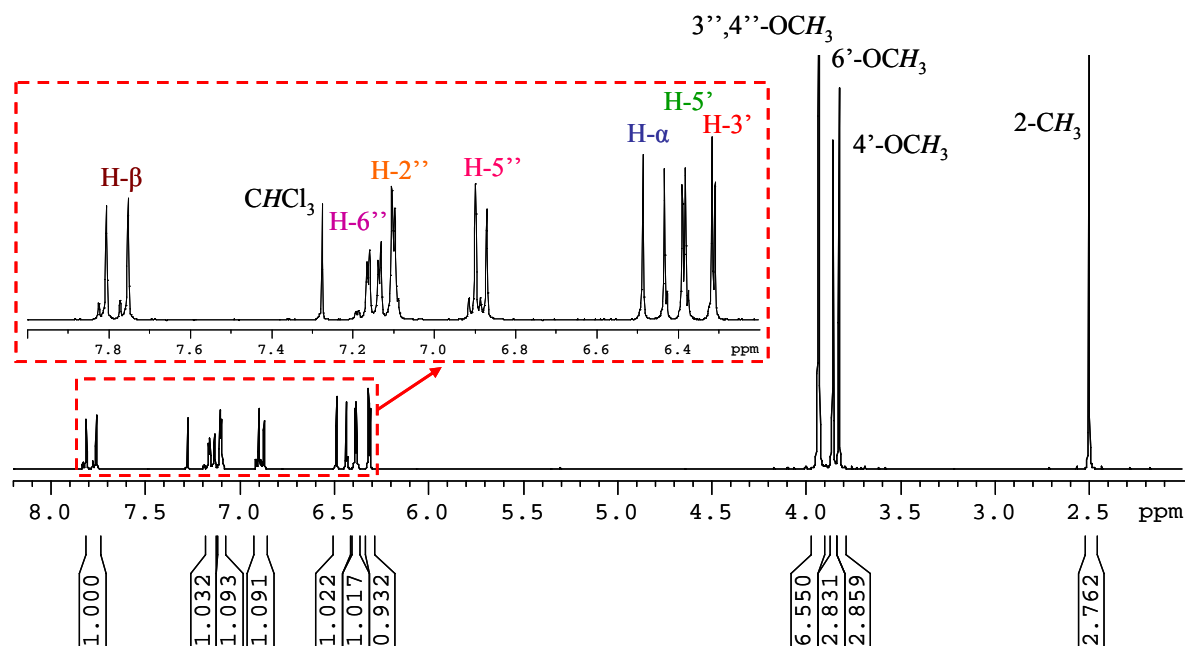
**Tabela 66** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2'-acetiloxiacetofenonas (**76a-d**).

Comp.	(76a)	(76b)	(76c)	(76d)
<b>C-1</b>	197,6	195,7	200,6	199,3
<b>2-CH<sub>3</sub></b>	29,3	29,0	31,8	32,1
<b>C-1'</b>	130,6	123,1	124,5	117,3
<b>C-2'</b>	149,0	151,3	147,8	149,7
<b>2'-OCOCH<sub>3</sub></b>	169,5	169,5	169,4	169,5
<b>2'-OCOCH<sub>3</sub></b>	21,2	21,2	20,9	20,9
<b>C-3'</b>	123,8	110,2	115,5	101,3
<b>C-4'</b>	133,4	162,8	131,1	161,3
<b>C-5'</b>	126,0	112,3	110,1	98,3
<b>C-6'</b>	130,3	132,6	156,7	158,4

#### 4.1.2 Caracterização de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

Pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2'-cinamoíloxiacetofenonas [(**82a-m**), Anexo III, pág. 459] foram identificados sinais característicos, em forma de singuleto, correspondentes à ressonância dos prótons do grupo 2-CH<sub>3</sub> da acetofenona, a  $\delta$  2,50-2,58 ppm e os prótons dos grupos substituintes metoxilo, a  $\delta$  3,82-3,94 ppm. De referir que os prótons metílicos dos grupos 3'',4''-dimetoxilo aparecem sempre na forma de um único singuleto, a  $\delta$  3,94 ppm (Figura 36).

Na zona aromática deste tipo de compostos destacam-se os sinais correspondentes aos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  do grupo 2'-cinamoíloxilo, em forma de duplete a  $\delta$  6,44-6,69 e 7,78-7,91 ppm, respectivamente. A determinação da constante de acoplamento entre os dois prótons  $J_{\text{H-}\alpha\text{-H-}\beta}$  15,8-16,0 ppm, permite identificar a configuração *trans* deste sistema vinílico (Tabela 67).



**Figura 36** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 4',6'-dimetoxi-2'-(3,4-dimetoxicinamoíloxi)-acetofenona (**82m**).

Os restantes prótons do grupo 2'-cinamoíloxi variam naturalmente com o tipo de substituição presente nesse anel, surgindo a  $\delta$  6,88-7,62 ppm. Uma análise mais detalhada permite-nos identificar os desvios químicos provocados pelos substituintes presentes. Assim, no caso dos anéis *p*-dissubstituídos (**82b,e,h,l**), os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-2'',6'' e H-3'',5'' surgem na forma de dois dupletos, de grande intensidade, a  $\delta$  7,52-7,56 e 6,92-6,94 ppm, respectivamente, apresentando desvios para menores valores de frequência, quando comparados com os compostos não substituídos no anel B (**82a,d,g,j**) (Tabela 67).

Quando o grupo 2'-cinamoíloxi se encontra substituído com grupos metoxilo nas posições 3'' e 4'' (**82c,f,i,m**), os seus prótons apresentam ressonâncias características:

- o sinal do próton H-2'' surge na forma de duplete a  $\delta$  7,10-7,13 ppm;
- o sinal do próton H-5'' surge na forma de duplete a  $\delta$  6,88-6,90 ppm;
- o sinal do próton H-6'' surge na forma de duplo duplete a  $\delta$  7,15-7,18 ppm.

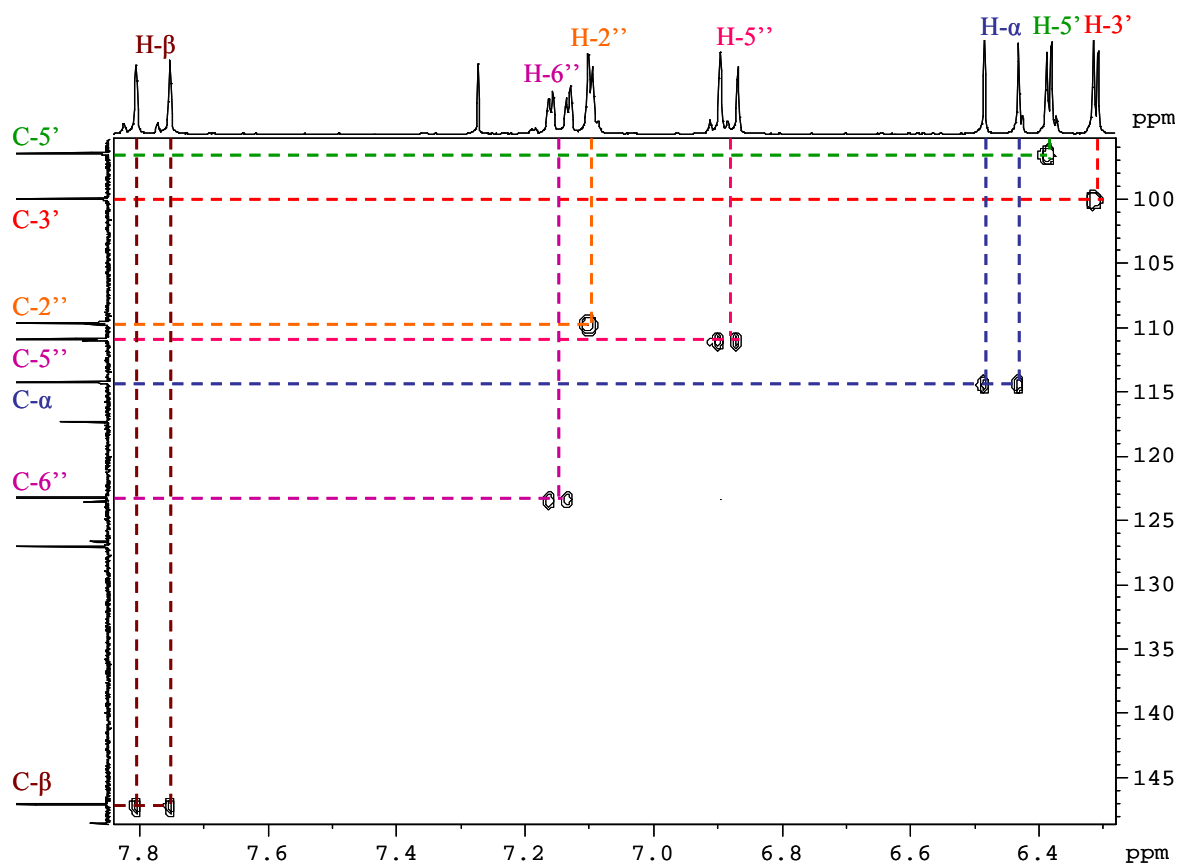
Os prótons dos anéis aromáticos das acetofenonas surgem, naturalmente, na gama de frequências típicas de prótons aromáticos e são fortemente afectados pela presença dos grupos substituintes metoxilo nesses anéis. Assim,

- para a substituição 4'-metoxilo (**82d-f**), as ressonâncias de H-3', H-5' e H-6' aparecem na forma de duplete a  $\delta$  6,68-6,69 ppm, de duplo duplete a  $\delta$  6,85 ppm e de duplete a  $\delta$  7,87-7,88 ppm, respectivamente.
- para a substituição 6'-metoxilo (**82g-i**), as ressonâncias de H-3', H-4' e H-5' aparecem na forma de duplete ou duplo duplete a  $\delta$  6,80-6,81 ppm, de triplete ou duplo duplete a  $\delta$  7,37-7,39 ppm e de duplete a  $\delta$  6,84-6,85 ppm, respectivamente.
- para a substituição 4',6'-dimetoxilo (**82j-m**), as ressonâncias de H-3' e H-5' surgem ambas na forma de duplete a  $\delta$  6,31 e 6,38-6,39 ppm, respectivamente, com uma constante de acoplamento pequena ( $J_{H-3'-H5'} = 2,2$  Hz).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**) apresenta as ressonâncias do carbono C-2 da acetofenona a  $\delta$  29,6-31,9 ppm, do carbono carbonílico da acetofenona (C-1) a  $\delta$  195,8-200,9 ppm e do carbono carbonílico do grupo 2'-cinamoíloxilo a  $\delta$  165,1-165,5 ppm (Tabela 68).

Com o auxílio dos espectros bidimensionais de HSQC foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos aromáticos ligados a hidrogénios do anel da acetofenona e estes são também afectados pelo tipo de substituinte presente. Assim sendo, na presença do substituinte metoxilo na posição 4' (**82d-f**), a ressonância dos carbonos C-3', C-5' e C-6' surge em gamas típicas, como sejam  $\delta$  109,1, 111,8-118,9 e 132,2-132,3 ppm, respectivamente. Na presença do substituinte metoxilo na posição 6' (**82g-i**), a ressonância dos carbonos C-3', C-4' e C-5' surge a  $\delta$  147,6-147,7, 115,1-115,2 e 130,9 ppm, respectivamente. Quando o anel da acetofenona se encontra substituído nas posições 4' e 6' com grupos metoxilo (**82j-m**), a ressonância dos carbonos C-3' e C-5' surge respectivamente a  $\delta$  99,9-100,0 e 96,4-96,5 ppm (Figura 37).





**Figura 37** - Espectro de HSQC da 4',6'-dimetoxi-2'-(3,4-dimetoxicinamoíloxi)-acetofenona (**82m**).

Mas são naturalmente as ressonâncias dos carbonos C-4' e C-6' as mais afectadas pela presença de substituintes nestas mesmas posições do anel aromático da acetofenona. Como já foi referido anteriormente, os grupos metoxilo provocam desvios para maiores valores de frequência nos carbonos aos quais se encontram ligados, sendo de  $\Delta\delta \sim +31$  ppm para os compostos 4'-metoxilados (**82d-f**), de  $\Delta\delta \sim +27$  ppm para os compostos 6'-metoxilados (**82g-i**) e de  $\Delta\delta \sim +29$  ppm para os compostos 4',6'-dimetoxilados (**82j-m**), relativamente às 2'-cinamoíloxiacetofenonas não substituídas no anel A (**82a-c**).

Outros sinais importantes são os que caracterizam o grupo 2'-cinamoíloxi, como sejam os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos ao qual se encontra ligado este grupo, ou seja, C-2', que surge a  $\delta$  149,0-151,5 ppm e dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , a  $\delta$

113,9-116,7 e 146,8-147,3 ppm, respectivamente. De salientar que a presença de substituintes metoxilo nas posições 4''- (**82b,e,h,l**) e 3'',4''- (**82c,f,i,m**) dos grupos cinamoíloxilos, provocam desvios, para menores valores de frequência na ressonância de C- $\alpha$  ( $\Delta\delta \sim - 2,5$  ppm), relativamente à ressonância apresentada pelos compostos não substituídos neste anel (**82a,d,g,j**).

A ressonância dos outros carbonos dos grupos cinamoíloxilo apresentam naturalmente desvios provocados pela presença de grupos substituintes metoxilo nesses anéis. Assim, com a presença deste substituinte em C-4'' (**82b,e,h,l**), os carbonos *orto* apresentam desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim - 14,5$  ppm), enquanto que os carbonos *meta* apresentam desvios pequenos para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim + 1,8$  ppm). A presença dos substituintes metoxilo nas posições C-3'' e C-4'' (**82c,f,i,m**) provocam uma diminuição nos desvios químicos de C-2'' ( $\Delta\delta \sim - 18,6$  ppm), relativamente à ressonância deste carbono em compostos não substituídos no anel A (**82a,d,g,j**).

A ressonância do carbono C-1'' surge na gama de frequência dos 133,9-134,0 ppm em compostos não substituídos no anel B e a introdução dos grupos substituintes metoxilo nas posições 4''- e 3'',4''- provoca desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim - 7$  ppm), surgindo a  $\delta$  126,7-127,0 ppm.

Porém, foram os carbonos aos quais os grupos metoxilo estão ligados, os mais afectados pela substituição presente. Assim, o carbono C-4'' apresenta desvios para maiores valores de frequência;  $\Delta\delta \sim + 31$  ppm nos compostos 1,4-dissubstituídos (**82b,e,h,l**) e  $\Delta\delta \sim + 20,7$  ppm nos compostos contendo substituintes metoxilo nas posições 3- e 4- dos grupos cinamoíloxilos (**82c,f,i,m**) (Tabela 68).

Tabela 67 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**).

Comp.	(82a)	(82b)	(82c)	(82d)	(82e)	(82f)	(82g)	(82h)	(82i)	(82j)	(82l)	(82m)
2-CH <sub>3</sub>	2,56 s	2,57 s	2,58 s	2,53 s	2,53 s	2,53 s	2,52 s	2,50 s	2,52 s	2,49 s	2,49 s	2,49 s
H-3'	7,19 dd <i>J</i> 8,0 e 1,1	7,19 dd <i>J</i> 8,2 e 1,0	7,19 dd <i>J</i> 7,9 e 1,2	6,69 d <i>J</i> 2,5	6,68 d <i>J</i> 2,5	6,68 d <i>J</i> 2,5	6,81 dd <i>J</i> 8,3 e 0,7	6,80 d <i>J</i> 8,3	6,81 dd <i>J</i> 8,3 e 0,7	6,31 d <i>J</i> 2,2	6,31 d <i>J</i> 2,2	6,31 d <i>J</i> 2,2
H-4'	7,55 ddd <i>J</i> 8,0; 7,7 e 1,8	7,56 ddd <i>J</i> 8,2; 7,5 e 1,7	7,57 dt <i>J</i> 7,9 e 1,7	---	---	---	7,39 t <i>J</i> 8,3	7,37 t <i>J</i> 8,3	7,38 dd <i>J</i> 8,4 e 8,3	---	---	---
H-5'	7,33 dt <i>J</i> 7,7 e 1,1	7,34 dt <i>J</i> 7,5 e 1,0	7,35 dt <i>J</i> 7,9 e 1,2	6,85 dd <i>J</i> 8,8 e 2,5	6,85 dd <i>J</i> 8,8 e 2,5	6,85 dd <i>J</i> 8,8 e 2,5	6,85 d <i>J</i> 8,3	6,84 d <i>J</i> 8,3	6,85 d <i>J</i> 8,4	6,39 d <i>J</i> 2,2	6,38 d <i>J</i> 2,2	6,38 d <i>J</i> 2,2
H-6'	7,83 dd <i>J</i> 7,7 e 1,8	7,83 dd <i>J</i> 7,5 e 1,7	7,85 dd <i>J</i> 7,9 e 1,7	7,88 d <i>J</i> 8,8	7,87 d <i>J</i> 8,8	7,88 d <i>J</i> 8,8	---	---	---	---	---	---
H- $\alpha$	6,68 d <i>J</i> 16,0	6,54 d <i>J</i> 15,9	6,55 d <i>J</i> 16,0	6,69 d <i>J</i> 16,0	6,55 d <i>J</i> 16,0	6,56 d <i>J</i> 15,9	6,58 d <i>J</i> 16,0	6,44 d <i>J</i> 15,9	6,45 d <i>J</i> 15,8	6,59 d <i>J</i> 16,0	6,45 d <i>J</i> 15,9	6,46 d <i>J</i> 15,9
H- $\beta$	7,90 d <i>J</i> 16,0	7,86 d <i>J</i> 15,9	7,85 d <i>J</i> 16,0	7,91 d <i>J</i> 16,0	7,86 d <i>J</i> 16,0	7,85 d <i>J</i> 15,9	7,83 d <i>J</i> 16,0	7,79 d <i>J</i> 15,9	7,78 d <i>J</i> 15,8	7,83 d <i>J</i> 16,0	7,79 d <i>J</i> 15,9	7,78 d <i>J</i> 15,9
H-2''	7,59 dd <i>J</i> 6,0 e 2,3	7,56 d <i>J</i> 8,8	7,13 d <i>J</i> 1,9	7,59-7,62 m	7,56 d <i>J</i> 8,8	7,13 d <i>J</i> 1,9	7,55-7,58 m	7,52 d <i>J</i> 8,6	7,10 d <i>J</i> 2,0	7,56-7,59 m	7,52 d <i>J</i> 8,8	7,10 d <i>J</i> 2,0
H-3''	7,40-7,43 m	6,94 d <i>J</i> 8,8	---	7,42-7,44 m	6,94 d <i>J</i> 8,8	---	7,40-7,42 m	6,92 d <i>J</i> 8,6	---	7,40-7,42 m	6,92 d <i>J</i> 8,8	---
H-4''	7,40-7,43 m	---	---	7,42-7,44 m	---	---	7,40-7,42 m	---	---	7,40-7,42 m	---	---
H-5''	7,40-7,43 m	6,94 d <i>J</i> 8,8	6,90 d <i>J</i> 8,3	7,42-7,44 m	6,94 d <i>J</i> 8,8	6,90 d <i>J</i> 8,3	7,40-7,42 m	6,92 d <i>J</i> 8,6	6,89 d <i>J</i> 8,3	7,40-7,42 m	6,92 d <i>J</i> 8,8	6,88 d <i>J</i> 8,3
H-6''	7,59 dd <i>J</i> 6,0 e 2,3	7,56 d <i>J</i> 8,8	7,18 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9	7,59-7,62 m	7,56 d <i>J</i> 8,8	7,18 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9	7,55-7,58 m	7,52 d <i>J</i> 8,6	7,15 dd <i>J</i> 8,3 e 2,0	7,56-7,59 m	7,52 d <i>J</i> 8,8	7,15 dd <i>J</i> 8,3 e 2,0

**Tabela 68** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**).

Comp.	(82a)	(82b)	(82c)	(82d)	(82e)	(82f)	(82g)	(82h)	(82i)	(82j)	(82l)	(82m)
<b>C-1</b>	197,6	197,9	197,9	195,8	195,9	195,9	200,7	200,9	200,9	199,5	199,7	199,6
<b>C-2</b>	29,7	29,9	29,8	29,5	29,6	29,6	31,7	31,7	31,7	31,9	31,9	31,8
<b>C-1'</b>	131,2	131,5	131,4	123,5	123,7	123,6	124,5	124,6	124,6	117,3	117,4	117,3
<b>C-2'</b>	149,0	149,3	149,2	151,4	151,5	151,54*	147,6	147,7	147,7	149,5	149,6	149,6
<b>C-3'</b>	123,7	123,8	123,8	109,1	109,1	109,1	115,1	115,2	115,2	99,9	100,0	100,0
<b>C-4'</b>	133,2	133,3	133,3	163,7	163,6	163,7	130,9	130,9	130,9	162,2	162,1	162,1
<b>C-5'</b>	126,0	125,9	126,0	111,9	111,8	111,8	108,6	108,5	108,6	96,5	96,5	96,4
<b>C-6'</b>	130,0	130,0	130,1	132,3	132,2	132,3	157,3	157,3	157,3	159,1	159,0	159,0
<b>C=O</b>	165,1	165,5	165,5	165,1	165,5	165,4	165,1	165,4	165,3	165,2	165,5	165,4
<b>C-<math>\alpha</math></b>	116,7	114,1	114,2	116,8	114,1	114,4	116,6	113,9	114,2	116,7	114,1	114,3
<b>C-<math>\beta</math></b>	147,3	147,1	147,3	147,3	147,1	147,3	147,2	146,9	147,1	147,1	146,8	147,0
<b>C-1''</b>	133,9	126,7	126,9	134,0	126,8	127,0	134,0	126,8	127,0	134,0	126,8	127,0
<b>C-2''</b>	128,3	130,2	109,6	128,4	130,2	109,7	128,4	130,2	109,6	128,4	130,2	109,6
<b>C-3''</b>	128,9	114,4	149,2	128,9	114,4	149,2	128,9	114,4	149,2	128,9	114,3	149,1
<b>C-4''</b>	130,8	161,9	151,6	130,8	161,8	151,50*	130,8	161,8	151,5	130,7	161,7	151,4
<b>C-5''</b>	128,9	114,4	110,9	128,9	114,4	110,9	128,9	114,4	110,9	128,9	114,3	110,9
<b>C-6''</b>	128,3	130,2	123,3	128,4	130,2	123,3	128,4	130,2	123,3	128,4	130,2	123,2

\* podem estar trocados

### 4.1.3 Caracterização de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  deste tipo de compostos revela que estamos na presença de uma mistura de dois tautómeros (Anexo III, pág. 459). Para os derivados **(a,b)** a forma enólica é o tautómero predominante **(78a,b)**, enquanto que para os derivados **(c,d)** a presença do tautómero dicetónico é mais significativa **(77c,d)** (Figuras 38A e 38B). Assim, na forma enólica, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  caracteriza-se pelo aparecimento de dois singletos a elevados valores de frequência, correspondentes à ressonância dos prótons 2'-OH e 3-OH, a  $\delta$  12,08-13,46 e 14,81-15,15 ppm, respectivamente. Na forma dicetónica, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta apenas um sinal em forma de singuleto, a elevados valores de frequência, a  $\delta$  11,95-13,80 ppm, para o sinal correspondente à ressonância do próton 2'-OH (Tabela 69).

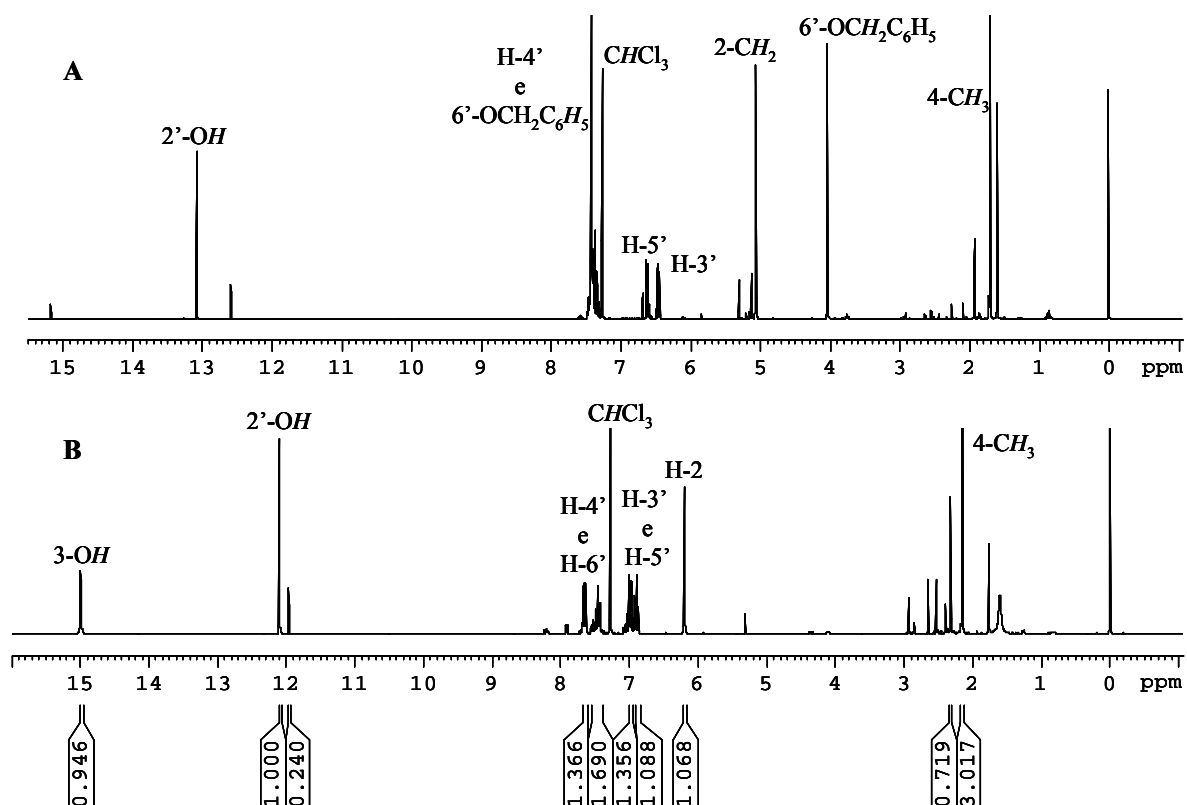
**Tabela 69** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 1,3-butanodionas **(77a-d)** / 3-hidroxi-2-butenonas **(78a-d)**.

Comp.	H-2	3-OH	4-CH <sub>3</sub>	2'-OH
<b>(77a)</b>	4,11 s	---	2,32 s	11,95 s
<b>(77b)</b>	4,01 s	---	2,30 s	12,42 s
<b>(77c)</b>	4,03 s	---	1,70 s	13,08 s
<b>(77d)</b>	3,95 s	---	1,65 s	13,80 s
<b>(78a)</b>	6,18 s	14,98 s	2,15 s	12,08 s
<b>(78b)</b>	6,04 s	14,81 s	2,11 s	12,54 s
<b>(78c)</b>	6,68 s	15,15 s	1,60 s	12,58 s
<b>(78d)</b>	6,62 s	14,94 s	1,86 s	13,46 s

A ressonância dos prótons H-2 são também diferentes em ambas as formas tautoméricas apresentando-se no entanto sempre na forma de singuleto. Assim, na forma enólica, com um integral de um próton aparece um sinal correspondente a este próton H-2 a

$\delta$  6,04-6,68 ppm, enquanto que na forma dicetônica o sinal aparece com um integral de dois prótons a  $\delta$  3,95-4,11 ppm.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos carbonílicos (**77a-d** / **78a-d**) apresentam ainda na zona de maior protecção, os sinais em forma de singuleto, correspondentes à ressonância dos prótons H-4 e os dos prótons do grupo  $\text{CH}_2$  dos substituintes benziloxilo, para o caso dos compostos (**77b-d** / **78b-d**).



**Figura 38** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de: **A** – 1-(6-Benziloxi-2-hidroxifenil)-2,4-butanodiona (**77c**) / 1-(6-benziloxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenona (**78c**); **B** – 1-(2-Hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenona (**78a**) / 1-(2-hidroxifenil)-1,3-butanodiona (**77a**).

Na zona dos prótons aromáticos aparecem os sinais correspondentes à ressonância dos prótons da parte da acetofenona e ainda os prótons dos grupos benziloxilo para os

compostos substituídos (**77b-d** / **78b-d**). Para o composto não substituído (**77a** / **78a**), os prótons do anel aromático da acetofenona:

- H-5' surge em forma de duplo duplete de dupletos, a  $\delta$  6,88 ppm;
- H-3' surge em forma de duplo duplete, a  $\delta$  6,97 ppm;
- H-4' surge em forma de duplo duplete de dupletos, a  $\delta$  7,44 ppm;
- H-6' surge em forma de duplo duplete, a  $\delta$  7,64 ppm.

Semelhante ao que acontece no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 2'-acetiloxiacetofenonas (**76a-d**), nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos carbonílicos (**77a-d** / **78a-d**) a presença de substituintes benziloxilo provoca desvios para menores valores de frequência, na ressonância dos prótons *orto* em relação ao substituinte, quando comparado com o composto não substituído (**77a** / **78a**).

A presença de duas formas tautoméricas em solução de clorofórmio é também evidente nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  destes compostos carbonílicos (**77a-d** / **78a-d**), tendo em conta especialmente a ressonância do carbono C-3. Assim, na forma enólica, a ressonância de C-3 aparece a  $\delta$  181,3-183,0 ppm, enquanto que na forma dicetónica C-3 aparece como um carbono carbonílico a valores de frequência mais elevados,  $\delta$  198,3-200,6 ppm (Tabela 70).

**Tabela 70** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1,3-butanodionas (**77c,d**) / 3-hidroxi-2-butenonas (**78a,b**).

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4
(77c)	202,4	59,6	200,6	29,6
(77d)	202,7	58,9	198,3	29,4
(78a)	195,4	95,4	182,9	22,7
(78b)	194,2	94,9	181,2	22,6

A ressonância do carbono carbonílico C-1 apresenta valores de frequência diferentes em ambas as formas tautoméricas, sendo mais elevados na forma dicetónica. Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-2 e C-4 são igualmente afectados pela presença do grupo 3-hidroxilo ou 3-carbonilo, sendo este aspecto muito mais significativo

ao nível da ressonância do carbono C-2. Assim sendo, na forma dicetónica (**77c,d**), a ressonância do carbono C-2 aparece a menores valores de frequência, ( $\Delta\delta \sim -35$  ppm) e C-4 aparece a maiores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim +7$  ppm), quando comparado com as ressonâncias destes mesmos carbonos da forma enólica (**78a,b**) (Tabela 70).

Os restantes sinais correspondentes à ressonância dos carbonos da parte da acetofenona, bem como aos dos grupos benziloxilo apresentam desvios químicos muito similares aos apresentados para os compostos que lhes deram origem, as 2'-acetiloxiacetofenonas (**76a-d**).

#### **4.1.4 Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxi-1,4-pentadieno-4-onas**

Contrariamente ao que foi descrito para os compostos carbonílicos anteriormente discutidos (**77a-d** / **78a-d**), em que através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se verificava a existência em solução das duas formas tautoméricas, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas [(**83a-m**), Anexo III, pág. 459] apresentam somente os picos característicos da forma enólica, nomeadamente:

- o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do protão H-2 cujo integral confirma corresponder a um só protão, que surge a  $\delta$  6,17-6,80 ppm;
- o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do protão do grupo 2'-OH, a  $\delta$  12,28-13,63 ppm;
- o sinal em forma de duplete ( $J$  1 Hz) correspondente à ressonância do protão do grupo 3-OH, a  $\delta$  14,51-15,01 ppm (Tabela 71).

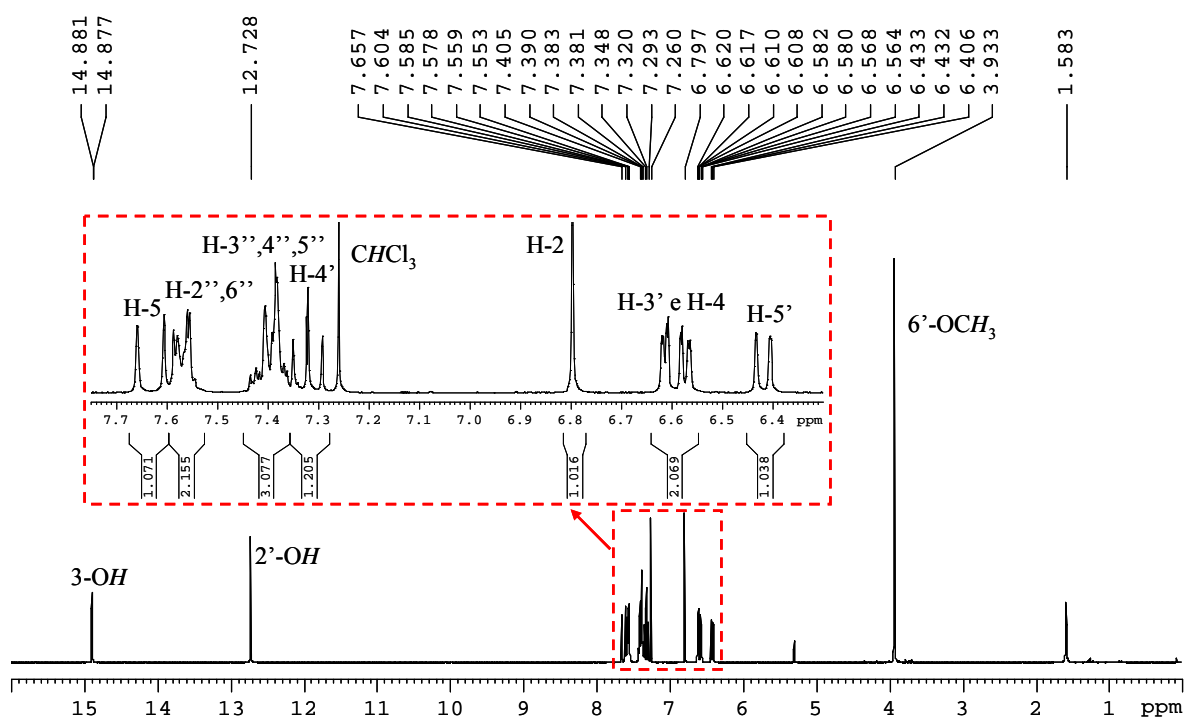
Os elevados valores de frequência destes dois últimos sinais devem-se à desprotecção provocada pelas ligações em ponte de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo.

Na zona de menores valores de frequência, encontram-se os sinais correspondentes à ressonância dos protões dos grupos metoxilo, em forma de singuleto, a  $\delta$  3,82-3,95 ppm (Figura 39).

Outros dois sinais também importantes são os correspondentes à ressonância dos protões H-4 e H-5, geralmente na forma de duplo duplete a  $\delta$  6,43-6,59 ppm e na forma de

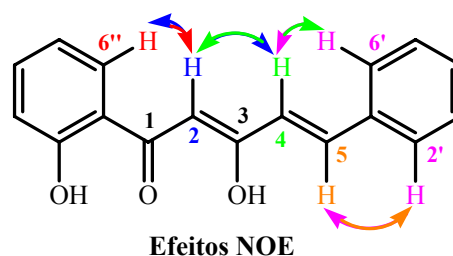


duplete a  $\delta$  7,53-7,63 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento deste sistema insaturado ( $J$  15-16 Hz) permite-nos confirmar a configuração *trans* da dupla ligação. Verifica-se que a presença de grupos metoxilo no anel B (**83b,c,e,f,h,i,l,m**), influenciam os desvios químicos destes prótons, para menores valores de frequência, à medida que aumenta o número destes substituintes nesse anel. A variação do desvio depende de composto para composto, sendo o próton H-4 o mais afectado.



**Figura 39** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-3-hidroxi-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**83g**).

Os estudos de NOESY efectuados no sentido de determinar o arranjo espacial deste tipo de compostos permitem identificar um estrutura do tipo planar. Assim, verificam-se picos de correlação do singuleto correspondente ao próton H-2 com os dos prótons H-6'' e H-4 e as correlações entre os sinais



dos prótons **H-4** e **H-5** com os dos prótons **H-2',6'**. Estes dados e a constante de acoplamento  $J_{H-4-H-5} = 15-16$  Hz permitem verificar que em solução de clorofórmio estes compostos existem com uma configuração *cis-s-cis-trans*.

Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-3' e H-5' dos compostos não substituídos no anel A (**83a-c**), surgem a  $\delta$  6,08-6,99 e 5,95-6,90 ppm, respectivamente (Tabela 67). Os substituintes metoxilos nas posições 4'- (**83d-f**), 6'- (**83g-i**) e 4',6'- (**83j-m**), provocam uma diminuição na frequência de ressonância de H-3' de  $\Delta\delta \sim -0,55$  ppm,  $\Delta\delta \sim -0,40$  ppm e  $\Delta\delta \sim -0,90$  ppm, respectivamente. Relativamente ao próton H-5', os substituintes metoxilos provocam uma diminuição na frequência de ressonância deste próton, de  $\Delta\delta \sim -0,44$  ppm,  $\Delta\delta \sim -0,50$  ppm e  $\Delta\delta \sim -0,96$  ppm, quando os metoxilos se encontram nas posições 4'- (**83d-f**), 6'- (**83g-i**) e 4',6'- (**83j-m**), respectivamente.

Os assinalamentos dos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons do anel B foram possíveis recorrendo a espectros de HSQC e HMBC e apresentam ressonâncias similares às descritas anteriormente para as 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**).

Através da análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**) identificam-se os sinais correspondentes à ressonância:

- dos carbonos dos grupos metoxilo, a  $\delta$  55,4-56,0 ppm;
- do carbono carbonílico (C-1), a  $\delta$  173,0-175,2 ppm;
- do carbono ligado ao grupo 2'-hidroxilo (C-2'), a  $\delta$  162,4-167,2 ppm (Figura 40).

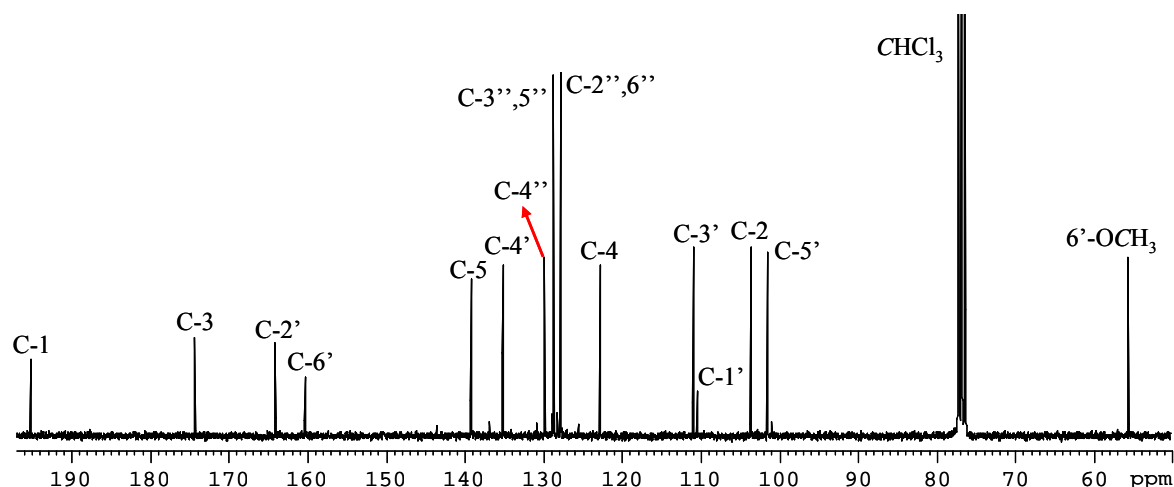
De referir que a presença dos grupos metoxilos em posição *meta* relativamente a este carbono C-2', provocam desvios nas frequências de ressonância deste carbono, para maiores valores de frequência, sendo estes desvios ainda mais acentuados para a substituição 4',6'-dimetoxilo (**83j-m**).

Recorrendo ao espectro de correlação espectroscópica heteronuclear de desvios químicos (HSQC,  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) foi possível identificar a ressonância do carbono C-2 a  $\delta$  96,4-103,8 ppm e dos carbonos C-4 e C-5, a  $\delta$  119,6-123,2 e 138,2-139,9 ppm, respectivamente. Verifica-se que a frequência de ressonância de C-4 sofre desvios, para menores valores de

frequência ( $\Delta\delta \sim -2$  ppm) com a introdução de grupos metoxilo no anel B deste tipo de compostos (**83b,c,e,f,h,i,l,m**).

Foi ainda possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a hidrogénios do anel A, que apresentam desvios característicos consoante a posição dos substituintes metoxilo, verificando-se para as ressonâncias dos carbonos C-3' e C-5' algumas características a realçar. Assim, para os compostos com substituintes metoxilo nas posições 4'- (**83d-f**), a ressonância de C-3' surge a  $\delta$  101,2 ppm e a de C-5' surge a  $\delta$  107,8-107,9 ppm. Quando o substituinte ocupa a posição 6' (**83g-i**), a ressonância destes carbonos surge a maiores valores de frequência, surgindo C-3' a  $\delta$  101,6-101,7 ppm e C-5' a  $\delta$  111,1 ppm. Quando a substituição ocorre em ambas as posições 4'- e 6'- (**83j-m**), ocorre uma inversão na ressonância destes carbonos (à semelhança do que acontece com a ressonância dos respectivos protões), e para menores valores de frequência, surgindo C-3' a  $\delta$  94,0 ppm e C-5' a  $\delta$  91,3 ppm (Tabela 72).

O sinal correspondente à ressonância do carbono C-1' sente naturalmente a presença dos grupos substituintes metoxilo. Este substituinte, forte dador de electrões, protege os carbonos em posição *orto* e *para*, relativamente a ele, daí que o carbono C-1' sofra desvios para menores valores de frequência, de acordo com dados da literatura para efeitos induzidos pelos substituintes.<sup>159</sup> Deste modo, a presença de grupos metoxilos nas posições 4'- (**83d-f**), 6'- (**83g-i**) e 4',6'- (**83j-m**), provocam desvios para menores valores de frequência de  $\Delta\delta \sim -6,3$  ppm,  $\Delta\delta \sim -8,5$  ppm e  $\Delta\delta \sim -14,5$  ppm, respectivamente, quando comparado com os compostos não substituídos no anel A (**83a-c**).



**Figura 40** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-fenil-3-hidroxi-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**83g**).

A ressonância dos carbonos do anel B das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**) varia de forma análoga à ressonância dos carbonos do anel B das 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**). Como já se efectuou anteriormente uma análise exaustiva destes assinalamentos, torna-se desnecessário qualquer outro tipo de abordagem sobre este estudo.

Tabela 71 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**).

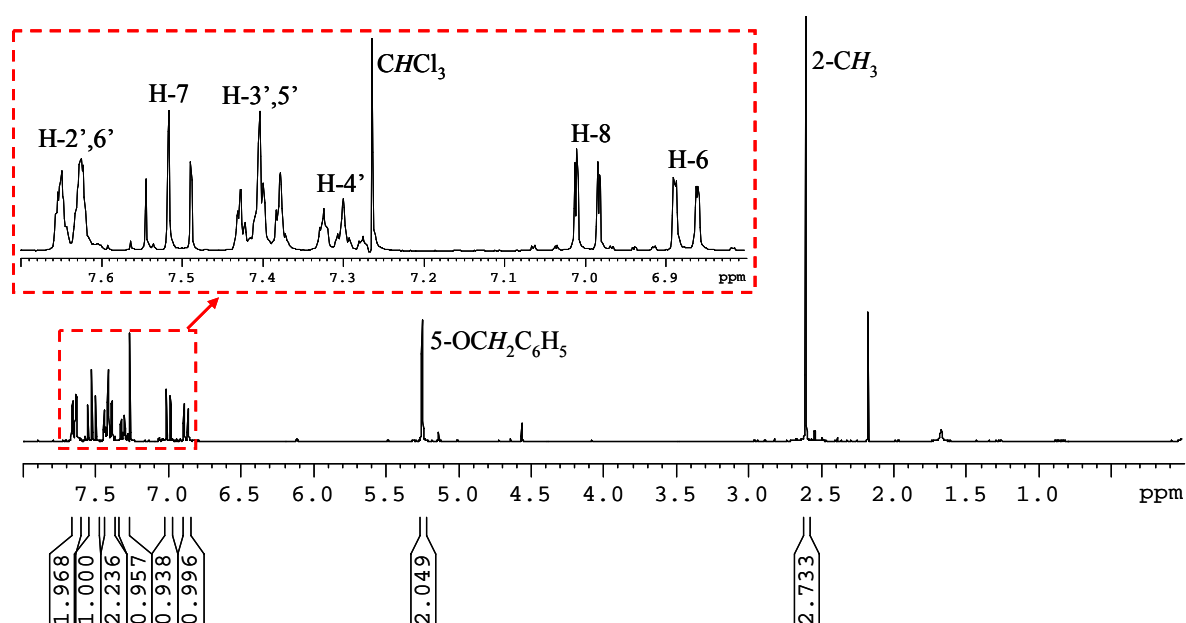
Comp.	(83a)	(83b)	(83c)	(83d)	(83e)	(83f)	(83g)	(83h)	(83i)	(83j)	(83l)	(83m)
H-2	6,32 s	6,27 s	6,31 s	6,18 s	6,17 s	6,18 s	6,80 s	6,76 s	6,77 s	6,75 s	6,72 s	6,74 s
3-OH	14,64 s	14,75 s	14,74 d J 0,8	14,51 d J 0,9	14,61 d J 1,2	14,59 d J 1,0	14,88 d J 1,1	15,00 d J 1,2	15,01 d J 1,2	14,73 d J 1,2	14,84 d J 1,2	14,85 d J 0,7
H-4	6,59 d J 15,9	6,46 d largo J 15,7	6,47 d J 15,8	6,56 dd J 15,9 e 0,9	6,45 dd J 15,8 e 1,2	6,45 dd J 15,4 e 1,0	6,59 dd J 15,8 e 1,1	6,46 dd J 15,8 e 1,2	6,45 d largo J 15,0	6,57 dd J 15,9 e 1,2	6,45 dd J 15,6 e 1,2	6,43 dd J 15,7 e 0,7
H-5	7,65 d J 15,9	7,62 d J 15,7	7,61 d J 15,8	7,59 d J 15,9	7,58 d J 15,8	7,56 d J 15,4	7,63 d J 15,8	7,60 d J 15,8	7,59 d J 15,0	7,57 d J 15,9	7,55 d J 15,7	7,53 d J 15,7
2'-OH	12,23 s	12,28 s	12,28 s	12,70 s	12,75 s	12,74 s	12,73 s	12,76 s	12,76 s	13,62 s	13,65 s	13,63 s
H-3'	6,99 dd J 8,1 e 0,7	6,98 dd J 8,1 e 1,0	6,99 dd J 7,7 e 1,0	6,43 s largo	6,44 s largo	6,44 s largo	6,60 dd J 8,4 e 0,7	6,59 dd J 8,4 e 1,0	6,59 dd J 8,3 e 0,8	6,08 d J 2,4	6,09 d J 2,4	6,09 d J 2,4
H-4'	7,45 dt J 8,1 e 1,1	7,44 ddd J 8,1; 7,8 e 1,6	7,45 ddd J 8,1; 7,7 e 1,5	---	---	---	7,32 dd J 8,4 e 8,2	7,31 t J 8,4	7,31 dd J 8,3 e 8,2	---	---	---
H-5'	6,90 t J 8,1	6,89 dt J 7,8 e 1,0	6,89 ddd J 8,3 ; 8,1 e 1,0	6,45 dd J 8,7 e 2,5	6,46 dd J 8,8 e 1,9	6,44-6,47 m	6,42 dd J 8,2 e 0,7	6,42 dd J 8,4 e 1,0	6,41 d J 8,2	5,95 d J 2,4	5,96 d J 2,4	5,96 d J 2,4
H-6'	7,70 dd J 8,1 e 1,1	7,68 dd J 7,8 e 1,6	7,70 dd J 8,3 e 1,5	7,59 d J 8,7	7,61 d J 8,8	7,59-7,62 m	---	---	---	---	---	---
H-2''	7,55 dd J 7,4 e 2,0	7,50 d J 8,8	7,08 d J 1,9	7,52-7,55 m	7,51 d J 8,8	7,07 d J 1,9	7,55-7,58 m	7,52 d J 8,8	7,08 d J 1,9	7,53-7,56 m	7,51 d J 8,8	7,07 d J 1,9
H-3''	7,37-7,42 m	6,92 d J 8,8	---	7,35-7,41 m	6,93 d J 8,8	---	7,36-7,42 m	6,92 d J 8,8	---	7,34-7,42 m	6,91 d J 8,8	---
H-4''	7,37-7,42 m	---	---	7,35-7,41 m	---	---	7,36-7,42 m	---	---	7,34-7,42 m	---	---
H-5''	7,37-7,42 m	6,92 d J 8,8	6,89 d J 8,3	7,35-7,41 m	6,93 d J 8,8	6,89 d J 8,3	7,36-7,42 m	6,92 d J 8,8	6,88 d J 8,3	7,34-7,42 m	6,91 d J 8,8	6,88 d J 8,4
H-6''	7,55 dd J 7,4 e 2,0	7,50 d J 8,8	7,15 dd J 8,3 e 1,9	7,52-7,55 m	7,51 d J 8,8	7,14 dd J 8,3 e 1,9	7,55-7,58 m	7,52 d J 8,8	7,15 dd J 8,3 e 1,9	7,53-7,56 m	7,51 d J 8,8	7,14 dd J 8,4 e 1,9

Tabela 72 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**).

Comp.	(83a)	(83b)	(83c)	(83d)	(83e)	(83f)	(83g)	(83h)	(83i)	(83j)	(83l)	(83m)
<b>C-1</b>	196,0	195,5	195,6	194,6	194,3	194,3	195,2	194,7	194,7	193,9	193,6	193,6
<b>C-2</b>	97,0	96,4	96,5	96,8	96,2	96,2	103,8	103,2	103,3	103,0	102,5	102,5
<b>C-3</b>	174,4	175,1	175,0	173,0	173,8	173,6	174,3	175,2	175,0	173,1	173,9	173,7
<b>C-4</b>	122,1	119,6	119,8	122,3	119,9	120,1	122,9	120,5	120,6	123,2	120,8	120,9
<b>C-5</b>	139,9	139,7	139,9	139,0	138,9	139,1	139,2	139,1	139,4	138,3	138,2	138,5
<b>C-1'</b>	119,0	119,1	119,1	112,7	112,7	112,7	110,6	110,6	110,6	104,6	104,6	104,6
<b>C-2'</b>	162,6	162,5	162,4	165,8	165,3	165,3	164,1	164,0	164,0	167,2	167,1	167,1
<b>C-3'</b>	118,7	118,7	118,7	101,2	101,2	101,2	111,1	111,1	111,1	94,0	94,0	94,0
<b>C-4'</b>	135,8	135,6	135,6	165,4	165,7	165,7	135,1	134,9	134,9	165,5	165,4	165,4
<b>C-5'</b>	119,0	118,9	118,9	107,9	107,8	107,8	101,7	101,6	101,6	91,3	91,3	91,3
<b>C-6'</b>	128,5	128,4	128,4	130,1	130,0	130,0	160,3	160,2	160,2	161,8	161,8	161,8
<b>C-1''</b>	133,5	127,7	127,9	135,1	127,9	128,1	135,2	128,0	128,2	135,3	128,1	128,3
<b>C-2''</b>	128,0	129,7	109,5	127,9	129,6	109,5	127,9	129,6	109,7	127,8	129,5	109,6
<b>C-3''</b>	129,0	114,4	149,2	128,9	114,4	149,2	128,9	114,4	149,3	128,8	114,3	149,1
<b>C-4''</b>	130,1	161,3	151,1	129,8	161,1	150,8	129,9	161,1	150,9	129,6	160,9	150,6
<b>C-5''</b>	129,0	114,4	111,1	128,9	114,4	111,1	128,9	114,4	111,1	128,8	114,3	111,0
<b>C-6''</b>	128,0	129,7	122,6	127,9	129,6	122,4	127,9	129,6	122,4	127,8	129,5	122,2

#### 4.1.5 Caracterização de 3-bromo-2-metilcromonas

A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 3-bromo-2-metilcromonas [(79a-c), Anexo IV, pág. 461] permite identificar inequivocamente na zona alifática, os sinais em forma de singuleto, correspondente à ressonância dos prótons metílicos da posição 2 e para os derivados (79b,c) é também possível observar os sinais correspondentes à ressonância dos grupos  $\text{CH}_2$  dos substituintes benziloxilos, em forma de singuleto, a  $\delta$  5,13 e 5,25 ppm, respectivamente (Figura 41).



**Figura 41** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (79c).

A zona aromática deste tipo de compostos varia significativamente de acordo com o tipo de substituição concentrando-se nesta zona do espectro, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons provenientes do anel da acetofenona (Tabela 73) bem como os prótons aromáticos dos substituintes benziloxilos.

Para os compostos com a posição 5 livre, o sinal correspondente à ressonância deste próton H-5 é aquele que aparece a mais altos valores de frequência,  $\delta$  8,22 ppm para o derivado (79a) e  $\delta$  7,56 ppm para o derivado (79b) (Tabela 73).

**Tabela 73** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 3-bromo-2-metilcromonas (**79a-c**).

Comp.	(79a)	(79b)	(79c)
2-CH <sub>3</sub>	2,66 s	2,58 s	2,60 s
H-5	8,22 dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	7,56 d <i>J</i> 8,9 Hz	---
H-6	7,39-7,45 m	6,96 dd <i>J</i> 8,9 e 2,5 Hz	6,87 dd <i>J</i> 8,3 e 0,8 Hz
H-7	7,68 dt <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	---	7,52 t <i>J</i> 8,3 Hz
H-8	7,39-7,45 m	6,89 d <i>J</i> 2,5 Hz	7,00 dd <i>J</i> 8,3 e 0,8 Hz

Para a 5-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (**79c**), o sinal correspondente à ressonância do próton H-7 aparece na forma de tripleto, a elevados valores de frequência,  $\delta$  7,52 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-6 e H-8 aparecem na forma de dois duplos dupletos a  $\delta$  6,87 e 7,00 ppm, respectivamente (Tabela 73).

Os sinais correspondentes à ressonância do anel aromático do grupo substituinte aparecem na zona aromática com maior ou menor resolução; no caso do derivado (**79b**) estes sinais surgem em forma de um único multipletto. Para o derivado (**79c**), é possível identificar a elevados valores de frequência do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , o sinal em forma de duplo dupletto correspondente à ressonância dos prótons H-2',6', a  $\delta$  7,64 ppm (Figura 41).

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 3-bromo-2-metilcromonas (**79a-c**) apresentam a altos valores de frequência o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico (C-4) e a baixos valores de frequência o sinal correspondente à ressonância do carbono metílico na posição 2, respectivamente a  $\delta$  161,7-172,2 e 19,5-21,6 ppm (Tabela 74). Para os derivados (**79b,c**) é ainda possível identificar os sinais correspondentes à ressonância do carbono do grupo CH<sub>2</sub> dos benziloxilos, a  $\delta$  70,8 e 70,5 ppm, respectivamente.

Recorrendo a espectros de HMBC é possível identificar as ressonâncias correspondentes aos carbonos quaternários:



- C-3, a  $\delta$  109,6-111,7 ppm;
- C-10, a  $\delta$  113,0-121,7 ppm;
- C-9, a  $\delta$  151,1-157,3 ppm;
- C-2, a  $\delta$  153,4-163,9 ppm;
- e nos casos dos derivados benziloxilados (**79b,c**), o carbono C-1' a  $\delta$  135,6 e 136,2 ppm, respectivamente.

São os carbonos onde os grupos benziloxilos se encontram ligados aqueles que apresentam desvios mais significativos. Assim, para o derivado (**79b**) a ressonância de C-7 apresenta uma variação de  $\Delta\delta + 23,6$  ppm e no derivado (**79c**) a ressonância de C-5 apresenta uma variação de  $\Delta\delta + 32,2$  ppm, quando comparados com as ressonâncias destes carbonos da 3-bromo-2-metilcromona não substituída (**79a**).

Nos compostos benziloxilados (**79b,c**) é também possível constatar a presença de dois sinais de grande intensidade, correspondentes à ressonância dos carbonos C-2',6' e C-3',5' a  $\delta$  126,6-127,5 e 128,6-128,8 ppm, respectivamente.

**Tabela 74** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 3-bromo-2-metilcromonas (**79a-c**).

Comp.	(79a)	(79b)	(79c)
C-2	163,9	153,4	161,7
C-3	109,6	109,7	111,2
C-4	172,2	161,7	171,2
C-5	126,2	126,0	158,4
C-6	125,4	113,6	108,2
C-7	133,8	157,3	133,7
C-8	117,5	101,7	109,8
C-9	155,2	151,1	157,3
C-10	121,7	113,5	113,0

#### 4.1.6 Caracterização de (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas

A principal característica de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas [(**85a-c**), Anexo IV, pág. 461] é o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo 2-metilo, que surge a  $\delta$  2,61-2,62 ppm (Tabela 75). Para as (*E*)-metoxi-2-metil-3-estirilcromonas (**85b-c**) aparece também na zona alifática o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo metoxilo, a  $\delta$  3,83-3,93 ppm.

**Tabela 75** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**).

Comp.	(85a)	(85b)	(85c)
2-CH <sub>3</sub>	2,62 s	2,61 s	2,61 s
H-5	8,25 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	8,25 dd <i>J</i> 8,1 e 0,9 Hz	8,24 dd <i>J</i> 7,7 e 1,2 Hz
H-6	7,38 ddd <i>J</i> 8,0; 7,9 e 1,0 Hz	7,35-7,43 m	7,35-7,41 m
H-7	7,63 ddd <i>J</i> 8,2; 8,0 e 1,6 Hz	7,60-7,67 m	7,59-7,65 m
H-8	7,41 d <i>J</i> 8,2 Hz	7,35-7,43 m	7,35-7,41 m
H- $\alpha$	6,98 d <i>J</i> 16,3 Hz	6,83 d <i>J</i> 16,3 Hz	6,84 d <i>J</i> 16,3 Hz
H- $\beta$	7,71 d <i>J</i> 16,3 Hz	7,64 d <i>J</i> 16,3 Hz	7,59 d <i>J</i> 16,3 Hz
H-2'	7,53 dd <i>J</i> 7,7 e 1,5 Hz	7,47 d <i>J</i> 8,7 Hz	7,06-7,07 m
H-3'	7,36 t <i>J</i> 7,7 Hz	6,90 d <i>J</i> 8,7 Hz	---
H-4'	7,24-7,29 m	---	---
H-5'	7,36 t <i>J</i> 7,7 Hz	6,90 d <i>J</i> 8,7 Hz	6,77-6,92 m
H-6'	7,53 dd <i>J</i> 7,7 e 1,5 Hz	7,47 d <i>J</i> 8,7 Hz	7,06-7,07 m

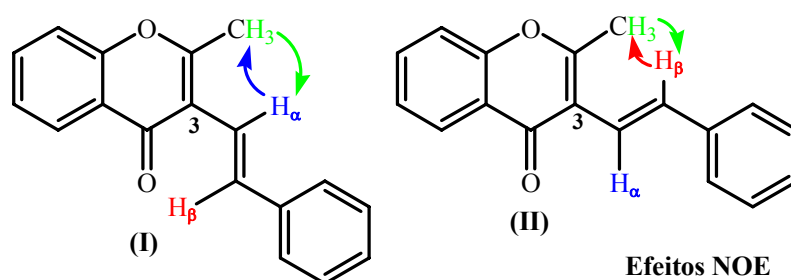
Outros sinais importantes na caracterização das (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**) são os correspondentes à ressonância dos prótons olefínicos, H- $\alpha$  e H- $\beta$ , que surgem em forma de duplete, a  $\delta$  6,83-6,97 e 7,59-7,71, respectivamente. Esta diferença nos desvios químicos é devido ao efeito desprotector do núcleo de cromona, daí que o próton H- $\beta$  se

encontre mais desprotegido e conseqüentemente apresente uma ressonância a frequência superior ao do H- $\alpha$ . A constante de acoplamento ( $J = 16,3$  Hz) é indicativa da configuração *trans* deste sistema vinílico.

Identificam-se ainda, com maior ou menor resolução, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel A. O próton H-5 surge na forma de duplo duplete, a  $\delta$  8,24-8,25 ppm, a maiores valores de frequência do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste tipo de compostos, devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonílico. Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-6, H-7 e H-8 aparecem respectivamente a  $\delta$  7,35-7,41; 7,59-7,67 e 7,35-7,43 ppm (Tabela 51).

Por fim convém referir os prótons do anel aromático B, os quais no caso da (*E*)-2-metil-4'-metoxi-3-estirilcromona (**85b**), aparecem na forma de dois dupletos de grande intensidade, a  $\delta$  7,47 e 6,90 ppm, correspondentes à ressonância dos prótons H-2',6' e H-3',5', respectivamente.

Efectuaram-se estudos de NOESY no sentido de determinar o arranjo espacial do grupo estirilo. Os picos de correlação do sinal dos prótons do grupo metilo e ambos os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , indica-nos uma livre rotação entre os carbonos C3-C $\alpha$ , pelo que a molécula de 2-metil-3-estirilcromona pode adoptar qualquer uma das conformações (I) ou (II).



Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  típico das (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**) apresentam a  $\delta$  19,3-19,4 ppm o sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo 2-metilo, a  $\delta$  163,3-163,8 ppm o sinal correspondente à ressonância do carbono C-2 e a  $\delta$  176,9-177,0 ppm o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico C-4.

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a hidrogénios do anel aromático A foram identificados com o auxílio do espectro HSQC, e surgem em gamas típicas como sejam: C-5 a  $\delta$  126,0-126,1 ppm, C-6 a  $\delta$  124,7-124,8 ppm, C-7 a  $\delta$  133,1 ppm e C-8 a  $\delta$  117,3-117,5 ppm (Tabela 76).

Com o auxílio do espectro de HSQC foi ainda possível identificar a ressonância de carbonos tão importantes como o C- $\alpha$  e C- $\beta$ , a  $\delta$  117,5-119,4 e 133,8-134,2 ppm, respectivamente, bem como os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a hidrogénios do anel aromático B. A presença dos substituintes metoxilo nas posições 4'- e 3',4'- afecta fortemente a ressonância dos carbonos aos quais estão ligados, apresentando desvios para maiores valores de frequência,  $\Delta\delta \sim +20$  ppm para o composto 4'-substituído (**85b**) e  $\Delta\delta \sim +30$  ppm para o composto 3',4'-dissubstituído (**85c**), quando comparados com os da (*E*)-2-metil-3-estirilcromona não substituída (**85a**).

**Tabela 76** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**).

Comp.	(85a)	(85b)	(85c)	Comp.	(85a)	(85b)	(85c)
<b>2-CH<sub>3</sub></b>	19,3	19,3	19,4	<b>C-10</b>	123,4	123,4	123,2
<b>C-2</b>	163,8	163,3	163,3	<b>C-1'</b>	137,9	130,7	130,9
<b>C-3</b>	118,5	118,7	118,6	<b>C-<math>\alpha</math></b>	119,4	117,5	117,5
<b>C-4</b>	176,9	177,0	176,9	<b>C-<math>\beta</math></b>	134,2	133,8	134,0
<b>C-5</b>	126,1	126,1	126,0	<b>C-2'</b>	126,4	127,7	109,0
<b>C-6</b>	124,8	124,8	124,7	<b>C-3'</b>	128,6	114,0	148,8*
<b>C-7</b>	133,1	133,1	133,1	<b>C-4'</b>	127,7	159,3	148,9*
<b>C-8</b>	117,5	117,3	117,5	<b>C-5'</b>	128,6	114,0	111,0
<b>C-9</b>	155,2	155,3	155,2	<b>C-6'</b>	126,4	127,7	119,4

\* podem estar trocados

O assinalamento dos carbonos quaternários C-3, C-9, C-10 e C-1' foi efectuado com recurso aos espectros de HMBC. As principais conectividades presentes no espectro de HMBC para a identificação destes compostos estão apresentadas na figura 42.

Assim, C-3 surge a  $\delta$  118,5-118,7 ppm, C-9 a  $\delta$  155,2-155,3 ppm e C-10 a  $\delta$  123,2-123,4 ppm. O sinal correspondente à ressonância do carbono C-1', embora afastado dos substituintes metoxilo nas posições 4'- (**85b**) e 3',4'- (**85c**), sente também os seus efeitos para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -7$  ppm), quando comparados com o composto não substituído (**85a**).

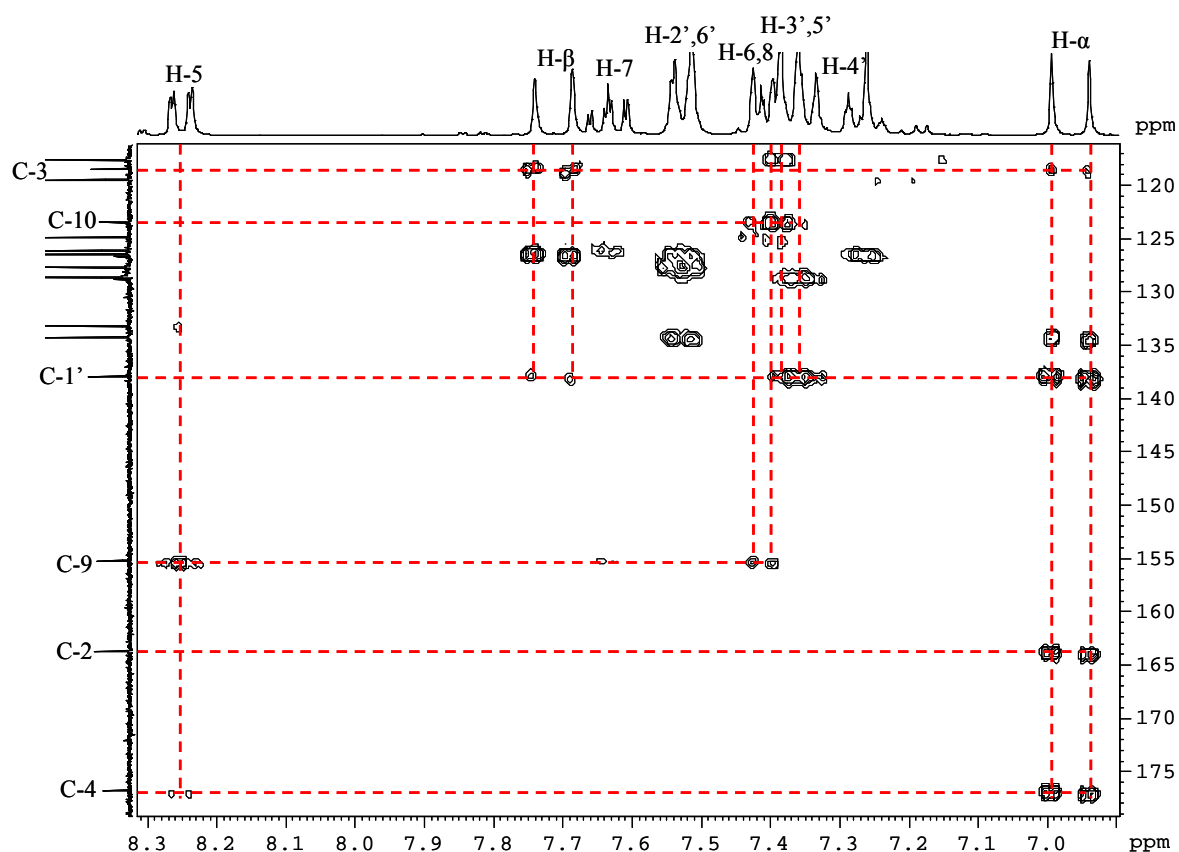


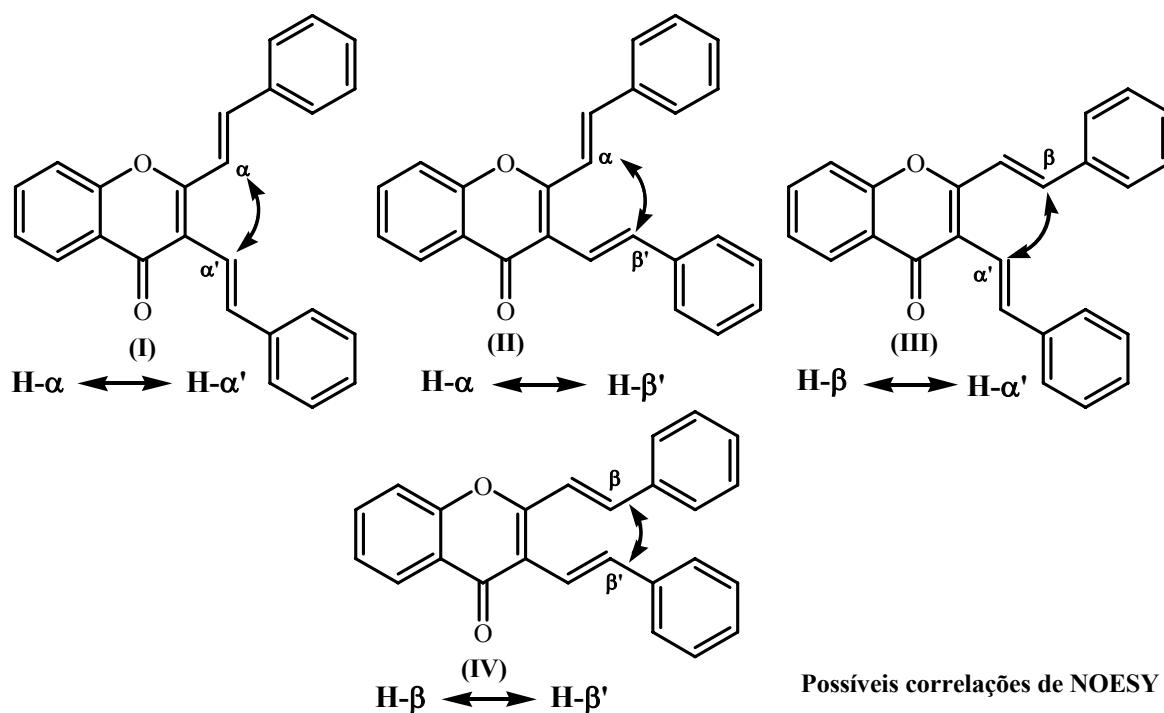
Figura 42 - Espectro de HMBC da (*E*)-2-metil-3-estirilcromona (**85a**).

#### 4.1.7 Caracterização de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas

A interpretação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas [(**86a-c**), Anexo IV, pág. 461] não é uma tarefa fácil devido à simetria da molécula e ao facto de todo o espectro se concentrar na zona aromática. No entanto, destaca-se o sinal correspondente à ressonância do protão H-5, a elevados valores de frequência,  $\delta$  8,22-8,25 ppm, em forma de duplo duplete.

O assinalamento inequívoco da ressonância dos restantes prótons só foi possível recorrendo às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\alpha'$  e H- $\beta'$  apresentam-se na forma de dois sistemas AB, os primeiros a  $\delta$  7,37-7,42 e 7,67-7,71 ppm e os últimos a  $\delta$  7,11-7,21 e 7,27-7,43 ppm. As constantes de acoplamento  $J \sim 16$  Hz, indicam configurações *trans* dos dois grupos estirilo (Tabela 77).

Experiências de NOESY ajudaram na elucidação do arranjo espacial deste tipo de compostos. Considerando que ambas as duplas ligações se encontram em posição *trans*, poderíamos prever quatro possíveis conforméromos [(I), (II), (III) e (IV)] (Esquema LXI).



**ESQUEMA LXI**

Se as (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas apresentassem uma conformação do tipo (I), observar-se-ia nos espectros de NOESY, efeitos NOE entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\alpha'$  (Figura 49). Para estruturas do tipo (II), (III) e (IV), os efeitos NOE observados nos espectros de NOESY seriam, respectivamente, entre os prótons H- $\alpha$  e H- $\beta'$ , H- $\beta$  e H- $\alpha'$  e H- $\beta$  e H- $\beta'$ .

Tomando como exemplo o espectro de NOESY apresentado na figura 49, é possível verificar que as (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**) apresentam uma conformação do tipo (**I**), dados os efeitos NOE entre os prótons  $H-\alpha$  e  $H-\alpha'$ , bem como entre o próton  $H-\alpha$  e os prótons  $H-2',6'$  e entre o próton  $H-\alpha'$  e os prótons  $H-2'',6''$ .

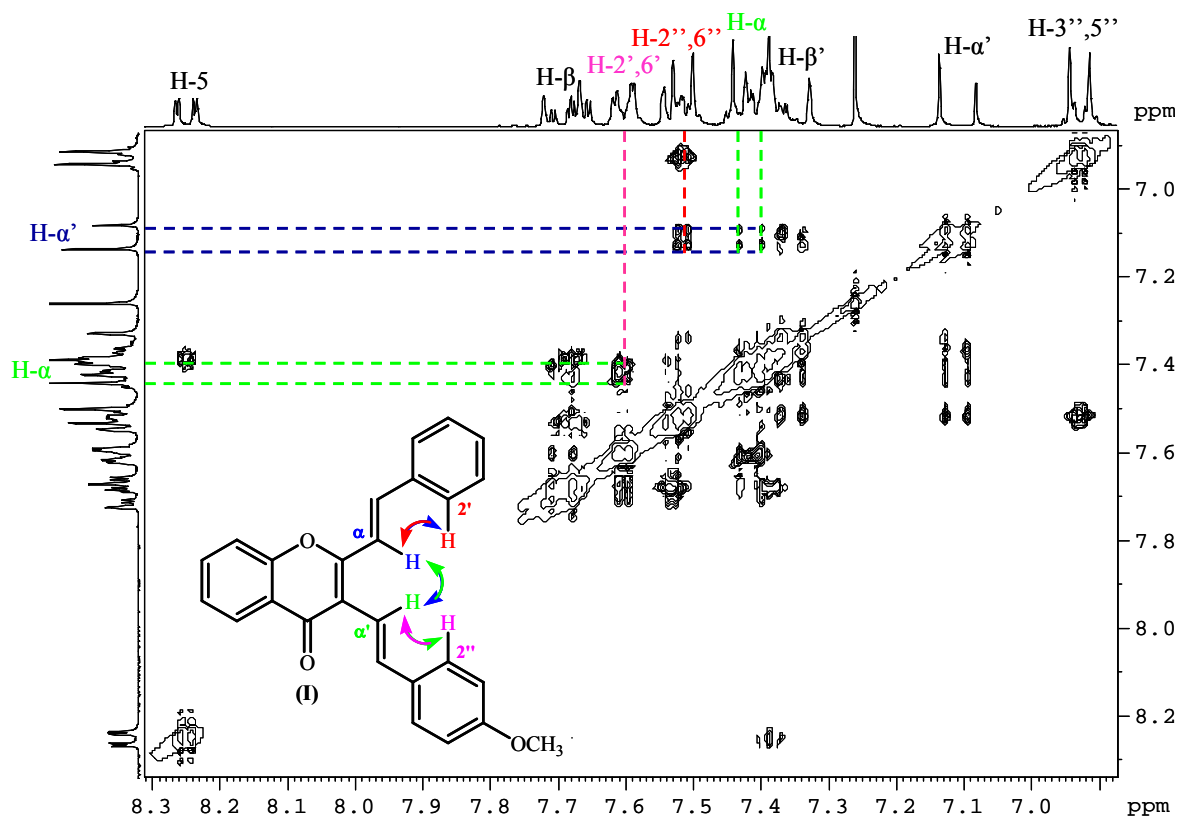


Figura 49 - Espectro de NOESY da (*E,E*)-4''-metoxi-2,3-diestirilcromona (**86b**).

À semelhança do que acontece no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**), as ressonâncias dos restantes prótons do anel A das (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**) aparecem com maior ou menor resolução. Assim:

- o próton H-6 aparece na forma de multipeto, a  $\delta$  7,33-7,43 ppm;
- o próton H-7 aparece na forma de duplo tripleto, a  $\delta$  7,65-7,69 ppm;
- o próton H-8 aparece geralmente na forma de dupeto, a  $\delta$  7,50-7,54 ppm.

O assinalamento dos prótons dos anéis aromáticos dos dois grupos estirilo é facilitado pela presença dos grupos substituintes metoxilo nas posições 4''- (**86b**) e 3'',4''- (**86c**),

sendo mais significativo no anel em que se encontra a substituição. Deste modo, a presença do substituinte 4''-metoxilo (**86b**) faz com que os sinais correspondentes aos prótons H-2'',6'' e H-3'',5'' apareçam na forma de dois dupletos de grande intensidade a  $\delta$  7,52 e  $\delta$  6,93 ppm, respectivamente. Com a substituição 3'',4''-dimetoxilo (**86c**), os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-2'', H-5'' e H-6'', surgem na forma de duplete a  $\delta$  7,14 ppm, de duplete a  $\delta$  6,89 ppm e de duplo duplete a  $\delta$  7,11 ppm, respectivamente (Tabela 77).

**Tabela 77** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**).

Comp.	(86a)	(86b)	(86c)	Comp.	(86a)	(86b)	(86c)
<b>H-5</b>	8,22 dd <i>J</i> 7,9 e 1,7 Hz	8,25 dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	8,25 dd <i>J</i> 8,0 e 1,5 Hz	<b>H-4'</b>	7,29 tt <i>J</i> 7,2 e 1,7 Hz	7,36-7,42 m	7,38-7,42 m
<b>H-6</b>	7,33-7,43 m	7,36-7,42 m	7,38-7,42 m	<b>H-<math>\alpha</math>'</b>	7,21 d <i>J</i> 15,8 Hz	7,11 d <i>J</i> 16,4 Hz	7,13 d <i>J</i> 16,1 Hz
<b>H-7</b>	7,65 dt <i>J</i> 8,1 e 1,7 Hz	7,68 dt <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	7,69 dt <i>J</i> 8,0 e 1,5 Hz	<b>H-<math>\beta</math>'</b>	7,43 d <i>J</i> 15,8 Hz	7,36 d <i>J</i> 16,4 Hz	7,27 d <i>J</i> 16,1 Hz
<b>H-8</b>	7,50 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,51-7,52 m	7,54 d <i>J</i> 8,0 Hz	<b>H-2''</b>	7,54-7,59 m	7,52 d <i>J</i> 8,8 Hz	7,14 d <i>J</i> 1,9 Hz
<b>H-<math>\alpha</math></b>	7,37 d <i>J</i> 15,7 Hz	7,42 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,42 d <i>J</i> 15,8 Hz	<b>H-3''</b>	7,33-7,43 m	6,93 d <i>J</i> 8,8 Hz	---
<b>H-<math>\beta</math></b>	7,67 d <i>J</i> 15,7 Hz	7,70 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,71 d <i>J</i> 15,8 Hz	<b>H4''</b>	7,33-7,43 m	---	---
<b>H-2',6'</b>	7,54-7,59 m	7,60 dd <i>J</i> 7,9 e 1,7 Hz	7,61 d <i>J</i> 7,3 Hz	<b>H-5''</b>	7,33-7,43 m	6,93 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,89 d <i>J</i> 8,2 Hz
<b>H-3',5'</b>	7,33-7,43 m	7,36-7,42 m	7,61 d <i>J</i> 7,3 Hz	<b>H-6''</b>	7,54-7,59 m	7,52 d <i>J</i> 8,8 Hz	7,11 dd <i>J</i> 8,2 e 1,9 Hz

A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**) permitiu identificar inequivocamente a ressonância do carbono carbonílico (C-4), que surge a elevados valores de frequência ( $\delta$  177,5-177,7 ppm). Surgem ainda na zona de altos valores de frequência os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-2 e C-9, que à semelhança dos das (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas que lhes deram origem (**85a-c**), a ressonância do carbono C-2 apresenta maiores valores de frequência ( $\delta$  157,7-158,0 ppm) do que a do carbono C-9 ( $\delta$  154,9-155,1 ppm) (Tabela 78). Estes dados foram confirmados pelas conectividades apresentadas nos espectros de HMBC deste tipo de compostos.



As ressonâncias correspondentes aos carbonos directamente ligados a hidrogénios foram identificadas recorrendo aos espectros bidimensionais de HSQC. Assim, a ressonância dos carbonos aromáticos do anel A surgem em gamas típicas (Tabela 78), como sejam:

- C-5, a  $\delta$  126,0-126,1 ppm;
- C-6, a  $\delta$  124,7 ppm;
- C-7, a  $\delta$  133,5-133,6 ppm;
- C-8, a  $\delta$  117,5-115,6 ppm.

**Tabela 78** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**).

Comp.	(86a)	(86b)	(86c)	Comp.	(86a)	(86b)	(86c)
<b>C-2</b>	158,0	157,7	157,8	<b>C-1'</b>	137,5	135,6	135,6
<b>C-3</b>	119,0	119,5	119,6	<b>C-2',6'</b>	126,7	127,7	127,6
<b>C-4</b>	177,5	177,7	177,7	<b>C-3',5'</b>	128,6	129,0	129,0
<b>C-5</b>	126,0	126,1	126,1	<b>C-4'</b>	127,9	129,4	129,6
<b>C-6</b>	124,7	124,7	124,7	<b>C-<math>\alpha'</math></b>	119,1	116,9	117,2
<b>C-7</b>	133,5	133,5	133,6	<b>C-<math>\beta'</math></b>	136,1	135,8	136,1
<b>C-8</b>	117,5	117,5	117,6	<b>C-1''</b>	135,5	130,4	130,7
<b>C-9</b>	154,9	155,1	155,1	<b>C-2''</b>	127,7	128,0	109,1
<b>C-10</b>	123,1	123,1	123,1	<b>C-3''</b>	129,0	114,1	149,1
<b>C-<math>\alpha</math></b>	118,5	118,8	118,9	<b>C-4''</b>	129,7	159,6	149,2
<b>C-<math>\beta</math></b>	137,1	136,8	136,8	<b>C-5''</b>	129,0	114,1	111,1
				<b>C-6''</b>	127,7	128,0	120,0

Com o auxílio simultâneo dos espectros de HSQC e HMBC foi possível o assinalamento dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C- $\alpha$  a  $\delta$  118,5-118,9 ppm, C- $\beta$  a  $\delta$  136,8-137,1 ppm, C- $\alpha'$  a  $\delta$  116,9-119,1 ppm e C- $\beta'$  a  $\delta$  135,8-136,1 ppm. A identificação dos restantes carbonos protonados dos dois grupos estirilo foi facilitada pela presença dos grupos substituintes metoxilo nas posições 4''- e 3'',4''-, destacando-se o efeito protector do grupo metoxilo em relação aos carbonos em posição *orto*. Assim, para o caso do composto (**86b**), os carbonos nesta posição sofrem um desvio de  $\Delta\delta$  - 15 ppm para menores valores de frequência e no caso do composto (**86c**), os carbonos C-2'' e C-5''

sofrem desvios ainda mais acentuados para menores valores de frequência ( $\Delta\delta$  - 18 ppm), relativamente ao composto não substituído (**86a**).

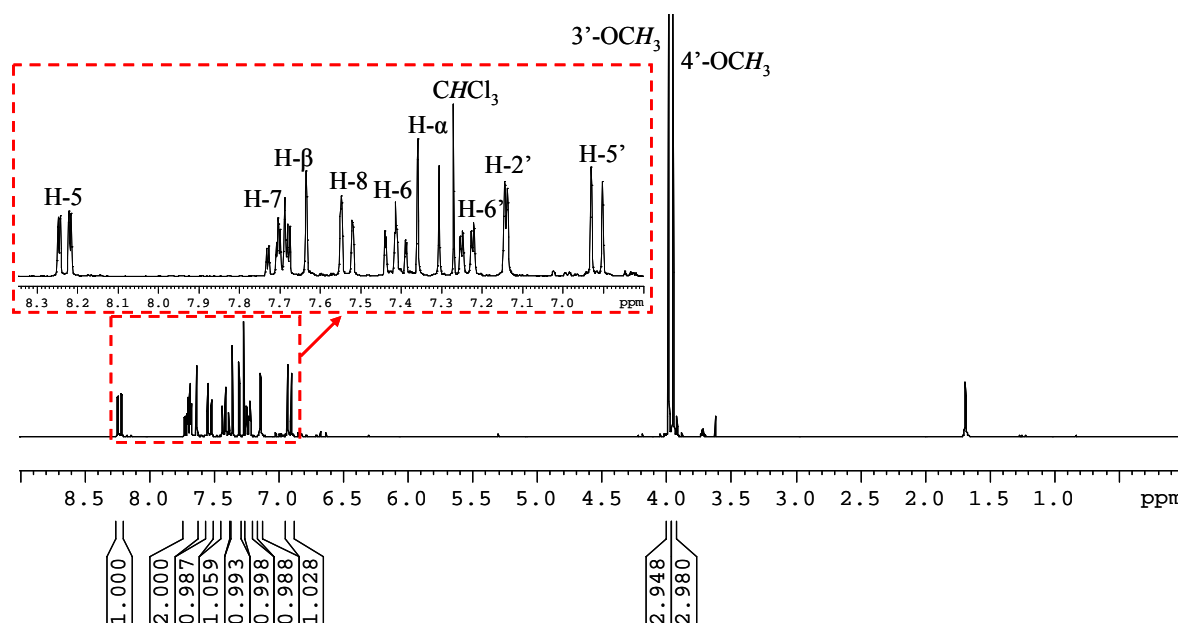
São os carbonos aos quais os substituintes estão ligados, aqueles que sofrem desvios mais acentuados com a sua presença. Deste modo, no derivado (**86b**) o carbono C-4'' surge a 159,6 ppm e no derivado (**86c**) os carbonos C-3'' e C-4'' aparecem respectivamente a  $\delta$  149,1 ppm e 149,2 ppm, apresentando-se a maiores valores de frequência quando comparado com os desvios dos carbonos C-3'' e C-4'' do composto não substituído (**86a**),  $\delta$  129,0 e 129,7 ppm, respectivamente.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel B aparecem a gamas de frequências características, não sofrendo grandes variações nos seus desvios químicos, nas 2,3-diestirilcromonas estudadas (**86a-c**).

Por último, os carbonos quaternários C-3, C-10 e C-1' foram identificados com o auxílio dos espectros de HMBC e surgem a valores de frequência muito similares aos referidos anteriormente para as (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**), que lhes deram origem. Assim sendo, os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3, C-10 e C-1' surgem a  $\delta$  119,0-119,6, 123,1 e 135,6-137,5 ppm, respectivamente (Tabela 78).

#### **4.1.8 Caracterização de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas**

A principal característica dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas [(**80a-d,f,g,i,j,m**), Anexo IV, pág. 461] são os dois sinais em forma de duplete que correspondem à ressonância dos dois prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$  em configuração *trans* ( $J$  15,8-16,0 Hz) e que formam um sistema AB, surgindo H- $\alpha$  a  $\delta$  7,20-7,46 ppm e H- $\beta$  a  $\delta$  7,58-7,73 ppm. Esta diferença nos desvios químicos é o resultado da deslocalização de carga provocada pelo grupo carbonilo, daí que o próton H- $\beta$  esteja mais desprotegido e consequentemente a sua ressonância surja a maiores valores de frequência (Figura 50).



**Figura 50** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-3-bromo-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromona (**80c**).

No caso das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas não substituídas no anel A (**80a-c**), identificam-se ainda, os sinais, em forma de duplo duplete de dupletos (ou multipletos) e de duplete, correspondentes à ressonância dos prótons H-6 a  $\delta$  7,40-7,49 ppm e H-8 a  $\delta$  7,52-7,56 ppm, respectivamente. As ressonâncias dos prótons H-7 e H-5 surgem a  $\delta$  7,69-7,72 e 8,22-8,25 ppm, respectivamente (Tabela 79). O sinal correspondente à ressonância do próton H-5 aparece em forma de duplo duplete, a elevados valores de frequência, devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons do anel B das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas variam muito de composto para composto devido à substituição nesse anel. No entanto, convém salientar os aspectos mais importantes:

- na ausência de substituição neste anel B (**80a,d,g,j**) os sinais dos prótons H-2',3',4',5',6' surgem como multipletos com frequências de ressonância superiores

( $\delta$  7,61-7,67 ppm) para os prótons H-2',6' e para menores valores de frequência ( $\delta$  7,40-7,45 ppm) para os prótons H-3',4',5'.

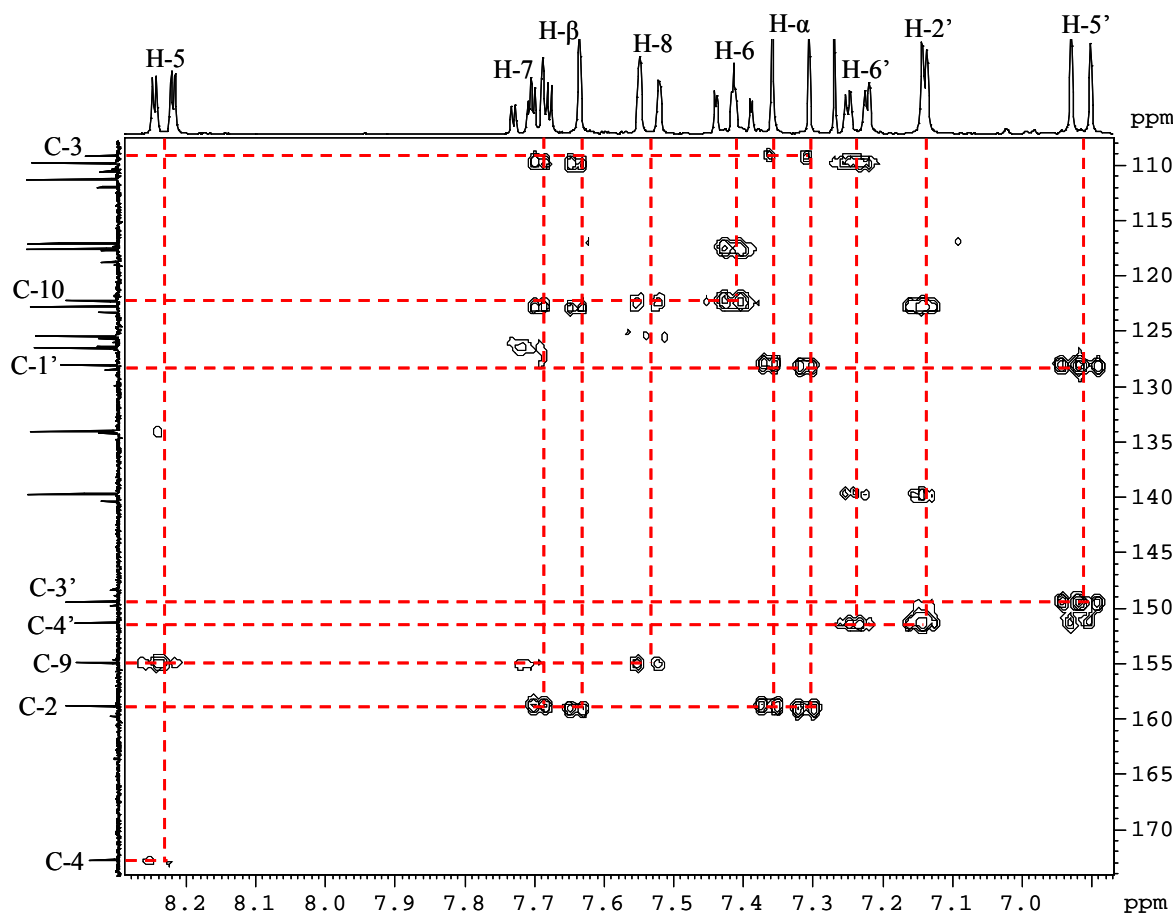
- no caso das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas com substituintes metoxilo nas posições C-3',4' (**80c,f,i,m**), os espectros têm a particularidade de apresentar dois sinais em forma de duplete, correspondentes à ressonância dos prótons H-2' e H-5' e um sinal em forma de duplo duplete, correspondente à ressonância dos prótons H-6'. Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-2' surgem a maiores valores de frequência do que os respectivos sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5', a  $\delta$  7,10-7,14 e 6,90-6,92 ppm, respectivamente. Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-6' apresentam valores de frequência ainda superiores, a  $\delta$  7,19-7,24 ppm (Tabela 79).

A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**) permitiu a identificação inequívoca os sinais correspondentes à ressonância dos grupos metoxilos, a  $\delta$  55,4-56,6 ppm e os sinais correspondentes à ressonância do carbono carbonílico, a  $\delta$  170,9-172,8 ppm (Tabela 80).

Recorrendo a espectros de HSQC foi possível identificar o sinal a  $\delta$  116,9-119,3 ppm correspondente à ressonância de C- $\alpha$  e o sinal que surge a maiores valores de frequência correspondente a C- $\beta$ , a  $\delta$  138,1-139,6 ppm. A conjugação do sistema vinílico com o grupo carbonilo origina uma desprotecção de C- $\beta$  em relação a C- $\alpha$ . O assinalamento dos carbonos ligados a hidrogénios do anel A, quando não se encontra substituído (**80a,d,g,j**), surgem, por ordem decrescente de valores de frequência de ressonância, a  $\delta$  133,9-134,1; 126,3-126,4; 125,2-125,4 e 117,4-117,5 ppm, e foram atribuídos à ressonância dos carbonos C-7, C-5, C-6 e C-8, respectivamente.

Os espectros de HMBC permitiram o assinalamento dos seguintes carbonos quaternários (Figura 51):

- C-3, a  $\delta$  108,9-111,6 ppm;
- C-10, a  $\delta$  107,5-122,1 ppm;
- C-1', a  $\delta$  127,6-135,1 ppm;
- C-2 e C-9, surgem, respectivamente a  $\delta$  156,1-158,8 ppm e  $\delta$  154,8-158,4 ppm.



**Figura 51** – Espectro de HMBC da (*E*)-3-bromo-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromona (**80c**).

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel B aparecem em gamas de frequência características tendo em conta o tipo de substituição, como já foi referido anteriormente para as 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-d,f,g,i,j,m**) bem como para as 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-d,f,g,i,j,m**) correspondentes.

**Tabela 79** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**).

Comp.	(80a)	(80b)	(80c)	(80d)	(80f)	(80g)	(80i)	(80j)	(80m)
<b>H-5</b>	8,25 dd <i>J</i> 8,0 e 1,7	8,22 dd <i>J</i> 8,5 e 1,6	8,23 dd <i>J</i> 7,8 e 1,6	8,13 d <i>J</i> 8,8	8,11 d <i>J</i> 8,8	---	---	---	---
<b>H-6</b>	7,40-7,49 m	7,40 ddd <i>J</i> 8,5; 8,4 e 0,7	7,41 ddd <i>J</i> 7,8; 7,7 e 0,8	6,97 dd <i>J</i> 8,8 e 2,4	6,95 dd <i>J</i> 8,8 e 2,3	6,82 dd <i>J</i> 8,4 e 0,9	6,82 d <i>J</i> 8,2	6,36 d <i>J</i> 2,3	6,33 d <i>J</i> 2,3
<b>H-7</b>	7,72 dt <i>J</i> 7,9 e 1,7	7,69 ddd <i>J</i> 8,4; 8,0 e 1,6	7,70 ddd <i>J</i> 7,9; 7,7 e 1,6	---	---	7,58 t <i>J</i> 8,4	7,576 dd <i>J</i> 8,4 e 8,2	---	---
<b>H-8</b>	7,56 d <i>J</i> 7,9	7,52 d <i>J</i> 8,0	7,53 d <i>J</i> 7,9	6,93 d <i>J</i> 2,4	6,90 d <i>J</i> 2,3	7,10 dd <i>J</i> 8,4 e 0,9	7,10 d <i>J</i> 8,4	6,53 d <i>J</i> 2,3	6,50 d <i>J</i> 2,3
<b>H-<math>\alpha</math></b>	7,51 d <i>J</i> 16,0	7,33 d <i>J</i> 15,9	7,33 d <i>J</i> 15,8	7,46 d <i>J</i> 16,0	7,28 d <i>J</i> 15,9	7,42 d <i>J</i> 16,0	7,27 d <i>J</i> 15,8	7,40 d <i>J</i> 16,0	7,20 d <i>J</i> 15,9
<b>H-<math>\beta</math></b>	7,73 d <i>J</i> 16,0	7,66 d <i>J</i> 15,9	7,66 d <i>J</i> 15,8	7,67 d <i>J</i> 16,0	7,60 d <i>J</i> 15,9	7,63 d <i>J</i> 16,0	7,578 d <i>J</i> 15,8	7,59 d <i>J</i> 16,0	7,50 d <i>J</i> 15,9
<b>H-2'</b>	7,64-7,67 m	7,59 d <i>J</i> 8,8	7,14 d <i>J</i> 2,0	7,63-7,66 m	7,12 d <i>J</i> 1,9	7,62-7,64 m	7,13 d <i>J</i> 1,7	7,61-7,64 m	7,10 d <i>J</i> 1,9
<b>H-3'</b>	7,40-7,49 m	6,94 d <i>J</i> 8,8	---	7,40-7,45 m	---	7,40-7,45 m	---	7,41-7,44 m	---
<b>H-4'</b>	7,40-7,49 m	---	---	7,40-7,45 m	---	7,40-7,45 m	---	7,41-7,44 m	---
<b>H-5'</b>	7,40-7,49 m	6,94 d <i>J</i> 8,8	6,92 d <i>J</i> 8,3	7,40-7,45 m	6,91 d <i>J</i> 8,3	7,40-7,45 m	6,91 d <i>J</i> 8,3	7,41-7,44 m	6,90 d <i>J</i> 8,5
<b>H-6'</b>	7,64-7,67 m	7,59 d <i>J</i> 8,8	7,24 dd <i>J</i> 8,3 e 2,0	7,63-7,66 m	7,21 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9	7,62-7,64 m	7,22 dd <i>J</i> 8,3 e 1,7	7,61-7,64 m	7,19 dd <i>J</i> 8,5 e 1,9

**Tabela 80** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**).

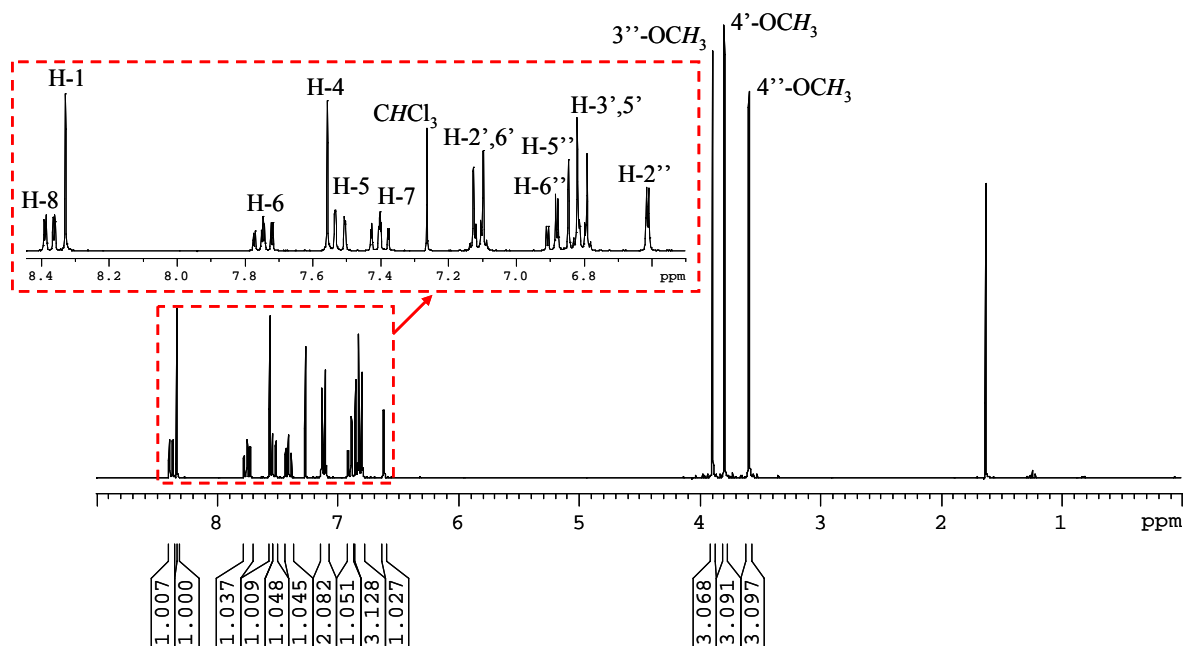
Comp.	(80a)	(80b)	(80c)	(80d)	(80f)	(80g)	(80i)	(80j)	(80m)
C-2	158,4	158,8	158,7	157,9	158,3	156,8	156,9	156,1	156,4
C-3	109,8	108,9	109,0	109,9	109,1	111,4	110,6	111,6	110,8
C-4	172,8	172,7	172,7	172,1	172,0	171,7	171,8	171,0	170,9
C-5	126,4	126,3	126,4	127,7	127,7	159,7	159,7	160,9	160,8
C-6	125,4	125,2	125,3	114,7	114,5	106,5	106,5	96,3	96,2
C-7	134,1	133,9	133,9	164,4	164,3	134,1	133,9	164,3	164,2
C-8	117,5	117,4	117,4	99,7	99,7	109,4	109,4	92,2	92,1
C-9	154,9	154,8	154,8	156,6	156,5	156,5	156,8	158,4	158,4
C-10	122,1	122,0	122,1	115,9	115,9	112,7	112,8	107,6	107,5
C- $\alpha$	119,2	116,7	116,9	119,3	116,9	119,1	116,9	119,2	116,9
C- $\beta$	139,6	139,3	139,6	138,9	138,9	138,8	138,8	138,2	138,1
C-1'	134,9	127,6	127,9	135,0	128,0	134,9	128,1	135,1	128,1
C-2'	128,1	129,8	109,6	128,0	109,6	127,9	109,6	127,9	109,6
C-3'	129,1	114,5	149,3	129,0	149,3	129,0	149,3	129,0	149,2
C-4'	130,3	161,4	151,2	130,2	151,1	130,1	151,0	130,0	150,9
C-5'	129,1	114,5	111,1	129,0	111,1	129,0	111,1	129,0	111,1
C-6'	128,1	129,8	122,6	128,0	122,4	127,9	122,4	127,9	122,2

#### 4.1.9 Caracterização de 2,3-diarilxantonas metoxiladas

##### 4.1.9.1 Caracterização de 2,3-diarilxantonas metoxiladas não substituídas no anel A

A principal característica de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,3-diarilxantonas [(**87a-i**), Anexo V, pág. 463] são os sinais, em forma de singuletos, correspondentes à ressonância dos prótons H-1 e H-4 a  $\delta$  8,32-8,39 e 7,52-7,58 ppm, respectivamente (Figura 52). O sinal correspondente à ressonância de H-1 aparece a maiores valores de frequência devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo. O assinalamento destes prótons foi confirmado pela conectividade apresentada no espectro de

HMBC entre o singuleto com maior valor de frequência e o carbono carbonílico, identificando inequivocamente o sinal correspondente à ressonância do próton H-1.



**Figura 52** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-(4-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (**87h**).

Identificam-se ainda a elevados valores de frequência, os sinais em forma de duplo duplete e duplo duplete de dupletos correspondentes à ressonância dos prótons H-8 a  $\delta$  8,37-8,38 ppm e H-6 a  $\delta$  7,73-7,75 ppm, respectivamente. O sinal correspondente à ressonância de H-8, tal como a ressonância de H-1, aparece a maiores valores de frequência devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo. As ressonâncias dos prótons H-7 e H-5 surgem na maioria dos casos como duplo duplete de dupletos e dupletos, a  $\delta$  7,39-7,41 e 7,51-7,53, respectivamente (Tabela 81).



**Tabela 81** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

Comp.	H-1	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8
<b>(87a)</b>	8,38 s	7,57 s	7,53 dd $J$ 8,1 e 0,9 Hz	7,75 ddd $J$ 8,1; 7,7 e 1,6 Hz	7,41 dt $J$ 7,7 e 0,9 Hz	8,38 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz
<b>(87b)</b>	8,34 s	7,53 s	7,51 d $J$ 8,0 Hz	7,73 ddd $J$ 8,0; 7,7 e 1,6 Hz	7,39 ddd $J$ 7,8; 7,7 e 0,9 Hz	8,37 dd $J$ 7,8 e 1,6 Hz
<b>(87c)</b>	8,39 s	7,55 s	7,52 d $J$ 8,2 Hz	7,74 ddd $J$ 8,2; 7,6 e 1,7 Hz	7,40 dt $J$ 7,6 e 1,0 Hz	8,38 dd $J$ 7,6 e 1,7 Hz
<b>(87d)</b>	8,34 s	7,53 s	7,51 d $J$ 8,5 Hz	7,73 ddd $J$ 8,5; 7,6 e 1,7 Hz	7,39 ddd $J$ 7,7; 7,6 e 0,9 Hz	8,37 dd $J$ 7,7 e 1,7 Hz
<b>(87e)</b>	8,32 s	7,52 s	7,52 d $J$ 7,8 Hz	7,74 ddd $J$ 7,8; 7,6 e 1,7 Hz	7,40 ddd $J$ 7,8; 7,6 e 1,0 Hz	8,37 dd $J$ 7,8 e 1,7 Hz
<b>(87f)</b>	8,36 s	7,53 s	7,52 d $J$ 8,0 Hz	7,75 ddd $J$ 8,0; 7,7 e 1,7 Hz	7,41 ddd $J$ 8,0; 7,7 e 1,1 Hz	8,38 dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz
<b>(87g)</b>	8,35 s	7,58 s	7,52 d $J$ 8,0 Hz	7,74 ddd $J$ 8,0; 7,6 e 1,7 Hz	7,40 ddd $J$ 7,8; 7,6 e 1,0 Hz	8,37 dd $J$ 7,8 e 1,7 Hz
<b>(87h)</b>	8,33 s	7,56 s	7,52 dd $J$ 8,1 e 0,9 Hz	7,75 ddd $J$ 8,1; 7,7 e 1,7 Hz	7,40 ddd $J$ 7,8; 7,7 e 0,9 Hz	8,37 dd $J$ 7,8 e 1,7 Hz
<b>(87i)</b>	8,36 s	7,56 s	7,52 d $J$ 8,1 Hz	7,75 ddd $J$ 8,1; 7,7 e 1,6 Hz	7,41 dd $J$ 8,2 e 7,7 Hz	8,38 dd $J$ 8,2 e 1,6 Hz

O assinalamento das ressonâncias dos prótons dos dois grupos arilo é complexo e foi efectuado recorrendo às técnicas de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC e HMBC). A presença de substituintes metoxilo nos grupos arilo facilita o assinalamento dos prótons dos anéis aos quais os grupos metoxilos estão ligados, dado que na ausência de substituição, os prótons aromáticos destes anéis surgem sempre em forma de multipeto a  $\delta$  7,18-7,32 ppm. No caso da 2,3-difenilxantona não substituída (**87a**), todos os prótons dos dois grupos fenilo encontram-se num único multipeto, a  $\delta$  7,18-7,29 ppm (Tabela 83).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diarilxantonas com substituintes 4'-metoxilo (**87b,e,h**) apresentam dois sinais de grande intensidade, em forma de dupeto, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2',6' e H-3',5', a  $\delta$  7,09-7,11 e 6,77-6,81 ppm, respectivamente, sendo estes últimos os mais afectados por este tipo de substituição. Assim sendo, o substituinte metoxilo, forte dador de electrões, provoca desvios ( $\Delta\delta \sim -0,4$  ppm) para menores valores de frequência na ressonância dos prótons na posição *orto* (H-2',6'), quando comparada com a 2,3-difenilxantona não substituída (**87a**). A presença de substituintes 4''-metoxilo (**87d-f**) provoca efeitos similares nas ressonâncias dos prótons

do anel ao qual o grupo metoxilo está ligado, surgindo as ressonâncias dos prótons H-2'',6'' e H-3'',5'', em forma de duplete, a  $\delta$  7,13-7,15 e 6,80-6,83 ppm, respectivamente.

Para as 2,3-diarilxantonas com substituintes 3',4'-dimetoxilo (**87c,f,i**), o sinal correspondente à ressonância do próton H-2', surge geralmente na forma de duplete, a  $\delta$  6,54-6,63 ppm. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5' e H-6', aparecem juntos na forma de multiplete, a  $\delta$  6,78-6,90 ppm. No caso das 2,3-diarilxantonas com substituintes 3'',4''-dimetoxilo (**87g-i**), os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2'', H-5'' e H-6'', surgem a  $\delta$  6,56-6,63; 6,80-6,89 e 6,80-6,92 ppm, respectivamente.

A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diarilxantonas permite-nos identificar inequivocamente o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico (C-9), a  $\delta$  176,9-177,0 ppm (Tabela 82).

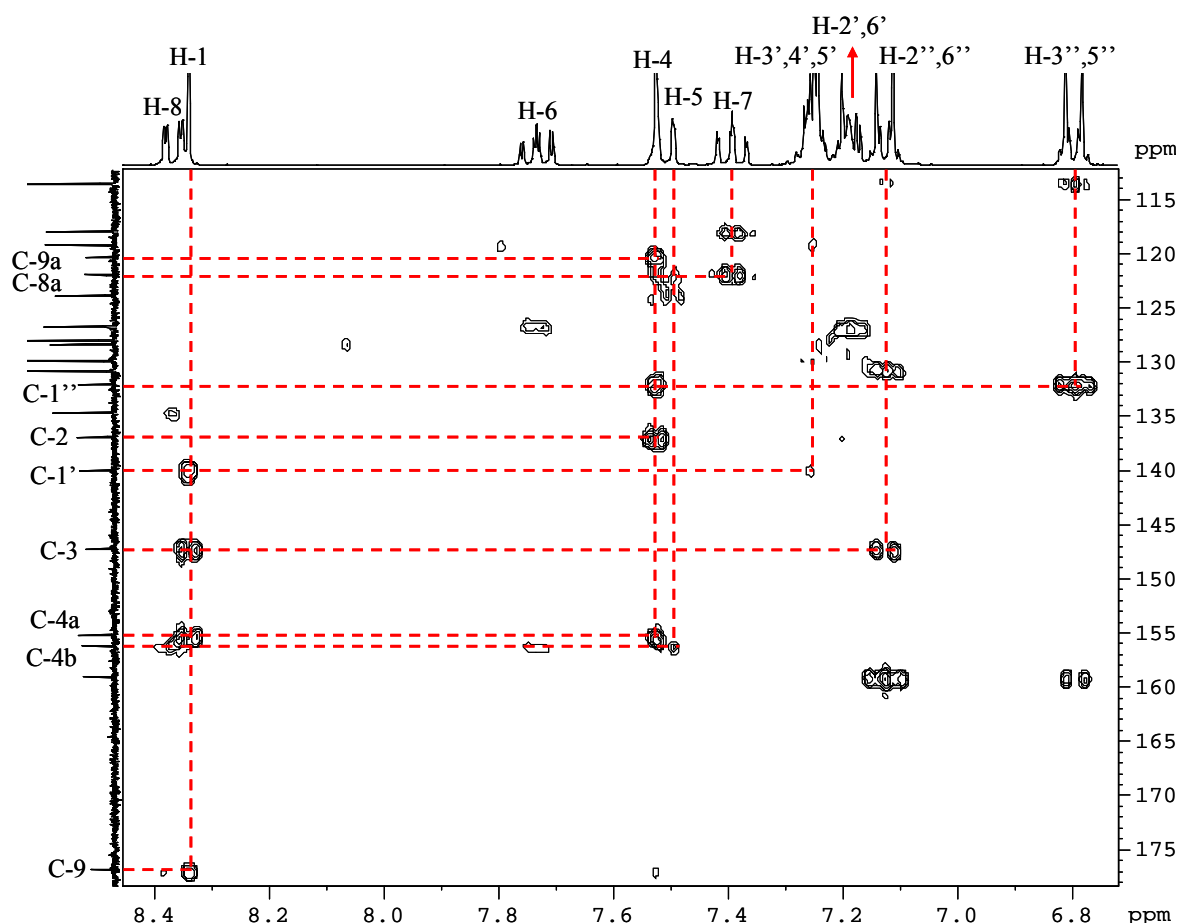
Recorrendo ao espectro bidimensional de HSQC, foram identificados os sinais correspondentes à ressonância dos seguintes carbonos protonados (Tabela 82):

- C-1, a  $\delta$  127,8-128,4 ppm;
- C-4, a  $\delta$  119,0-119,5 ppm;
- C-5, a  $\delta$  117,9-118,0 ppm;
- C-6, a  $\delta$  134,7-134,8 ppm;
- C-7, a  $\delta$  123,9-124,0 ppm;
- C-8, a  $\delta$  126,7-126,8 ppm.

O assinalamento dos carbonos quaternários do núcleo da xantona foi possível recorrendo a espectros de HMBC (Figura 53). Verifica-se a elevados valores de frequência, os sinais correspondentes à ressonância de C-4a e C-4b, a  $\delta$  155,0-155,3 e 156,2-156,3 ppm, respectivamente. Assim, observa-se no espectro de HMBC as correlações entre os sinais dos prótons H-1 e H-4 com o do carbono quaternário C-4a e entre os dos prótons H-5 e H-6 com o do carbono quaternário C-4b. A valores de frequência intermédios aparecem os sinais correspondentes à ressonância de C-2 e C-3, a  $\delta$  136,6-137,0 e 147,2-147,6 ppm,

respectivamente. A valores de frequência mais baixos surgem os sinais correspondentes à ressonância de C-8a e C-9a, respectivamente a  $\delta$  121,9-122,2 e 120,4-120,7 ppm.

O carbono C-9a é identificado pela conectividade apresentada no espectro de HMBC com o próton H-4 e o carbono C-8a identifica-se pelas conectividades apresentadas com os prótons H-5 e H-7 (Figura 53).



**Figura 53** – Espectro de HMBC da 2-fenil-3-(4-metoxifenil)xantona (**87d**).

À semelhança dos assinalamentos das ressonâncias dos prótons dos dois grupos arilo, os assinalamentos das ressonâncias dos respectivos carbonos é igualmente complexo e foram efectuados recorrendo às técnicas de RMN mono e bidimensionais. A presença de substituintes metoxilo nos grupos arilo facilita o assinalamento dos carbonos dos anéis aos quais os grupos metoxilo estão ligados, sendo esses mesmos carbonos os mais afectados pelo tipo de substituição presente (Tabela 84).

**Tabela 82** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

Comp.	(87a)	(87b)	(87c)	(87d)	(87e)	(87f)	(87g)	(87h)	(87i)
<b>C-1</b>	128,4	128,1	127,8	128,4	128,1	127,9	128,3	128,1	128,0
<b>C-2</b>	137,0	136,7	136,7	137,0	136,6	136,7	137,0	136,6	136,7
<b>C-3</b>	147,6	147,5	147,6	147,3	147,3	147,3	147,2	147,3	147,3
<b>C-4</b>	119,5	119,5	119,5	119,2	119,2	119,2	119,0	119,0	119,1
<b>C-4a</b>	155,2	155,0	155,0	155,3	155,1	155,1	155,3	155,1	155,1
<b>C-4b</b>	156,3	156,3	156,2	156,3	156,3	156,3	156,2	156,3	156,3
<b>C-5</b>	118,0	118,0	118,0	118,0	118,0	118,0	117,9	118,0	118,0
<b>C-6</b>	134,8	134,7	134,8	134,7	134,7	134,7	134,7	134,7	134,8
<b>C-7</b>	124,0	123,9	123,9	123,9	123,9	123,9	123,9	123,9	123,9
<b>C-8</b>	126,8	126,7	126,7	126,7	126,8	126,8	126,7	126,7	126,7
<b>C-8a</b>	121,9	121,9	121,9	122,0	122,0	121,9	121,93	121,9	122,2
<b>C-9</b>	177,0	177,0	177,0	177,0	177,0	177,0	176,9	177,0	177,0
<b>C-9a</b>	120,7	120,7	120,7	120,4	120,4	120,4	120,4	120,4	120,4

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  deste tipo de compostos com substituintes metoxilo nas posições 4'- (**87b,e,h**) ou 4''- (**87d-f**) apresenta quatro sinais de grande intensidade, correspondentes à ressonância dos carbonos C-2',6' ou C-2'',6'' e dos carbonos C-3',5' ou C-3'',5'', sendo estes últimos os mais afectados por este tipo de substituição. Assim sendo, o substituinte metoxilo, forte dador de electrões, provoca desvios ( $\Delta\delta \sim -14,5$  ppm) para menores valores de frequência na ressonância dos carbonos em posição *orto* (C-3',5' ou C-3'',5''), que surgem em gamas típicas de  $\delta$  113,4-113,6 ppm. Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-2',6' ou C-2'',6'' apresentam naturalmente desvios, para maiores valores de frequência, a  $\delta$  130,8-131,0 ppm.

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-1' ou C-1'' também são afectados pela presença dos grupos substituintes nas posições 4'- (**87b,e,h**) ou 4''- (**87d-f**), respectivamente. A presença do substituinte metoxilo provoca desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -7$  ppm), o que está de acordo com a literatura para efeitos induzidos nos desvios químicos dos carbonos em posição *para* relativamente ao substituinte metoxilo.<sup>159</sup>

São naturalmente os carbonos das posições 4'- ou 4''- os mais afectados pela presença dos substituintes nessas mesmas posições. Deste modo, os desvios químicos dos carbonos C-4' (**87b,e,h**) ou C-4'' (**87d-f**) aparecem respectivamente a  $\delta$  158,5-158,6 e 159,1 ppm, apresentando variações consideráveis para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim + 32$  ppm), quando comparada com a 2,3-difenilxantona não substituída (**87a**) (Tabela 84).

No caso das 2,3-diarilxantonas substituídas com grupos 3',4'-dimetoxilo (**87c,f,i**) e 3'',4''-dimetoxilo (**87g-i**) o assinalamento dos carbonos C-2', C-5', C-6' e C-2'', C-5'', C-6'' é facilitado pelo recurso aos espectros de HSQC deste tipo de compostos. Assim, as ressonâncias dos carbonos C-2', C-5' e C-6' surgem a  $\delta$  113,2-113,4; 110,7-110,8 e 121,9-122,2 ppm e as ressonâncias dos carbonos C-2'', C-5'' e C-6'' surgem a  $\delta$  113,0-113,3; 110,7-110,8 e 121,9 ppm. Todos estes carbonos apresentam uma diminuição nos desvios químicos para menores valores de frequência, sendo os carbonos C-5' ou C-5'', respectivamente, os mais afectados ( $\Delta\delta \sim - 17$  ppm), relativamente às ressonâncias destes carbonos em compostos não substituídos nesses anéis.

A ressonância dos carbonos C-1' ou C-1'' deste tipo de compostos (**87c,f,i**) e (**87g-i**), são de igual modo, fortemente afectados por este tipo de substituição, surgindo na mesma gama de frequências dos desvios químicos dos compostos com substituintes metoxilo nos carbonos C-4' (**87b,e,h**) ou C-4'' (**87d-f**), na ordem de  $\delta$  132,2-132,7 ppm.

Porém, foram os sinais dos carbonos C-3', C-4' ou C-3'', C-4'' os mais afectados pela presença dos substituintes, visto serem estes os carbonos aos quais estão ligados os grupos metoxilo (Tabela 84). Na presença de substituintes 3',4'-dimetoxilo (**87c,f,i**), os desvios químicos dos carbonos C-3' e C-4' surgem respectivamente a  $\delta$  147,9-148,0 e 148,1-148,3 ppm, com variações de  $\Delta\delta \sim + 18$  e  $+ 21$  ppm nos valores de frequência, tomando como comparação a 2,3-difenilxantona não substituída (**87a**). Na presença de substituintes 3'',4''-dimetoxilo (**87g-i**), os desvios químicos dos carbonos C-3'' e C-4'' surgem respectivamente a  $\delta$  148,1-148,3 e 148,5-148,6 ppm e apresentam desvios para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim + 20$  e  $+ 21$  ppm, respectivamente), quando comparado com a 2,3-difenilxantona não substituída (**87a**).

**Tabela 83** – Desvios químicos dos anéis D e E (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (87a-i).

Comp.	(87a)	(87b)	(87c)	(87d)	(87e)	(87f)	(87g)	(87h)	(87i)
<b>H-2'</b>	7,18-7,29 m	7,09 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,54 d <i>J</i> 1,9 Hz	7,17-7,20 m	7,11 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,60 d <i>J</i> 1,7 Hz	7,18-7,25 m	7,11 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,63 s largo
<b>H-3'</b>	7,18-7,29 m	6,77 d <i>J</i> 8,8 Hz	---	7,23-7,27 m	6,80 d <i>J</i> 8,8 Hz	---	7,24-7,28 m	6,81 d <i>J</i> 8,8 Hz	---
<b>H-4'</b>	7,18-7,29 m	---	---	7,23-7,27 m	---	---	7,24-7,28 m	---	---
<b>H-5'</b>	7,18-7,29 m	6,77 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,78-6,90 m	7,23-7,27 m	6,80 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,79-6,85 m	7,24-7,28 m	6,81 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,80-6,89 m
<b>H-6'</b>	7,18-7,29 m	7,09 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,78-6,90 m	7,17-7,20 m	7,11 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,79-6,85 m	7,18-7,25 m	7,11 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,80-6,89 m
<b>H-2''</b>	7,18-7,29 m	7,20-7,24 m	7,20-7,24 m	7,13 d <i>J</i> 8,8 Hz	7,14 d <i>J</i> 8,8 Hz	7,15 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,56 d <i>J</i> 2,0 Hz	6,61 d <i>J</i> 2,0 Hz	6,63 s largo
<b>H-3''</b>	7,18-7,29 m	7,26-7,30 m	7,26-7,32 m	6,80 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,82 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,83 d <i>J</i> 8,6 Hz	---	---	---
<b>H-4''</b>	7,18-7,29 m	7,26-7,30 m	7,26-7,32 m	---	---	---	---	---	---
<b>H-5''</b>	7,18-7,29 m	7,26-7,30 m	7,26-7,32 m	6,80 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,82 d <i>J</i> 8,8 Hz	6,83 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,83 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,83 d <i>J</i> 8,0 Hz	6,80-6,89 m
<b>H-6''</b>	7,18-7,29 m	7,20-7,24 m	7,20-7,24 m	7,13 d <i>J</i> 8,8 Hz	7,14 d <i>J</i> 8,8 Hz	7,15 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,92 dd <i>J</i> 8,3 e 2,0 Hz	6,90 dd <i>J</i> 8,0 e 2,0 Hz	6,80-6,89 m

**Tabela 84** – Desvios químicos dos anéis D e E (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

Comp.	(87a)	(87b)	(87c)	(87d)	(87e)	(87f)	(87g)	(87h)	(87i)
C-1'	139,8	132,1	132,2	140,1	132,35* <sup>1</sup>	132,6	140,2	132,4* <sup>3</sup>	132,7
C-2'	129,9	131,0	113,4	129,9	130,8	113,3	129,8	130,9	113,2
C-3'	128,0	113,4	148,0	128,1	113,5* <sup>2</sup>	147,9	128,1	113,6	148,0
C-4'	126,9	158,6	148,1	126,8	158,5	148,2	126,8	158,6	148,3
C-5'	129,9	113,4	110,7	128,1	113,5* <sup>2</sup>	110,8	128,1	113,6	110,8
C-6'	128,0	131,0	122,1	129,9	130,8	122,2	129,8	130,9	121,9
C-1''	139,9	140,0	140,1	132,1	132,43* <sup>1</sup>	132,4	132,2	132,5* <sup>3</sup>	132,5
C-2''	129,6	129,6	129,5	130,8	131,0	130,7	113,3	113,2	113,0
C-3''	128,1	128,1	128,2	113,6	113,6* <sup>2</sup>	113,6	148,1	148,2	148,3
C-4''	127,6	127,5	127,5	159,1	159,1	159,1	148,6	148,5	148,6
C-5''	128,1	128,1	128,2	113,6	113,6* <sup>2</sup>	113,6	110,7	110,7	110,8
C-6''	129,6	129,6	129,5	130,8	131,0	130,7	121,89	121,9	121,9

\*<sup>1</sup>, \*<sup>2</sup> e \*<sup>3</sup> podem estar trocados entre si.

#### 4.1.9.2 Caracterização de 2,3-diarilxantonas substituídas no anel A com grupos metoxilo nas posições 6-, 8- e 6,8-.

Fez-se anteriormente a caracterização estrutural por RMN de 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**); far-se-á de seguida a análise de 2,3-diarilxantonas com substituintes metoxilo neste mesmo anel, em posições definidas: 6- (**87j-n**), 8- (**87o-s**) e 6,8- (**87t-z**) (Anexo V, pág. 463). A discussão da caracterização estrutural por RMN destas 2,3-diarilxantonas (**87j-z**) envolverá também possíveis comparações com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,3-diarilxantonas (**87j-z**) apresentam algumas semelhanças com os das 2,3-diarilxantonas (**87a-i**), nomeadamente na presença de dois sinais em forma de singuleto com desvios químicos de  $\delta$  8,29-8,37 e 7,40-7,51 ppm que correspondem às ressonâncias dos prótons H-1 e H-4, respectivamente (Figura 54).

Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel A do núcleo de xantona, apresentam, como seria de esperar, grandes variações de acordo com o modelo de substituição presente (Tabela 85). Deste modo, quando as 2,3-diarilxantonas se encontram substituídas com um grupo 6-metoxilo (**87j-n**), identificam-se:

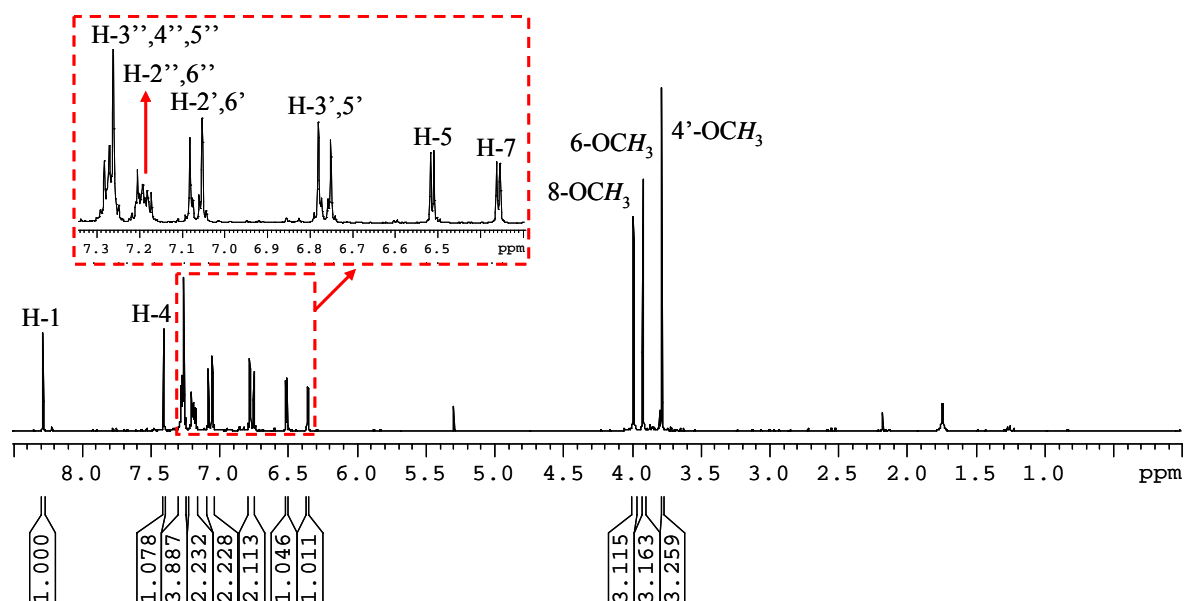
- o sinal correspondente à ressonância de H-5, a  $\delta$  6,91-6,93 ppm, em forma de duplete;
- o sinal correspondente à ressonância de H-7, a  $\delta$  6,96-6,98 ppm, em forma de duplo duplete;
- o sinal correspondente à ressonância de H-8, a  $\delta$  8,28-8,29 ppm, em forma de duplete

De salientar que a presença do grupo metoxilo, forte dador de eletrões, provoca desvios para menores valores de frequência, na ressonância dos prótons *orto* ( $\Delta\delta \sim -0,6$  ppm e  $-0,4$  ppm, respectivamente para a ressonância dos prótons H-5 e H-7), quando comparado com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

A presença do substituinte 8-metoxilo (**87o-s**), provoca também um desvio na ressonância dos prótons em posição *orto*, neste caso H-7, para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -0,6$  ppm), quando comparado com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**). Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5 surgem na forma de duplo duplete e a menores valores de frequência ( $\delta$  7,07-7,09 ppm) do que os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-6 ( $\delta$  7,61-7,62 ppm), que surgem na forma de tripleto.

Quando as 2,3-diarilxantonas se encontram substituídas com grupos 6,8-dimetoxilo (**87t-z**), os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5 e H-7 surgem na maioria dos casos como dupletos, a  $\delta$  6,51-6,54 e 6,36-6,38 ppm, respectivamente, com uma constante de acoplamento pequena ( $J_{H5-H7} = 2,1-2,4$  Hz) (Figura 54). Quando comparada com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**) a ressonância destes prótons apresenta grandes desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -1$  ppm).

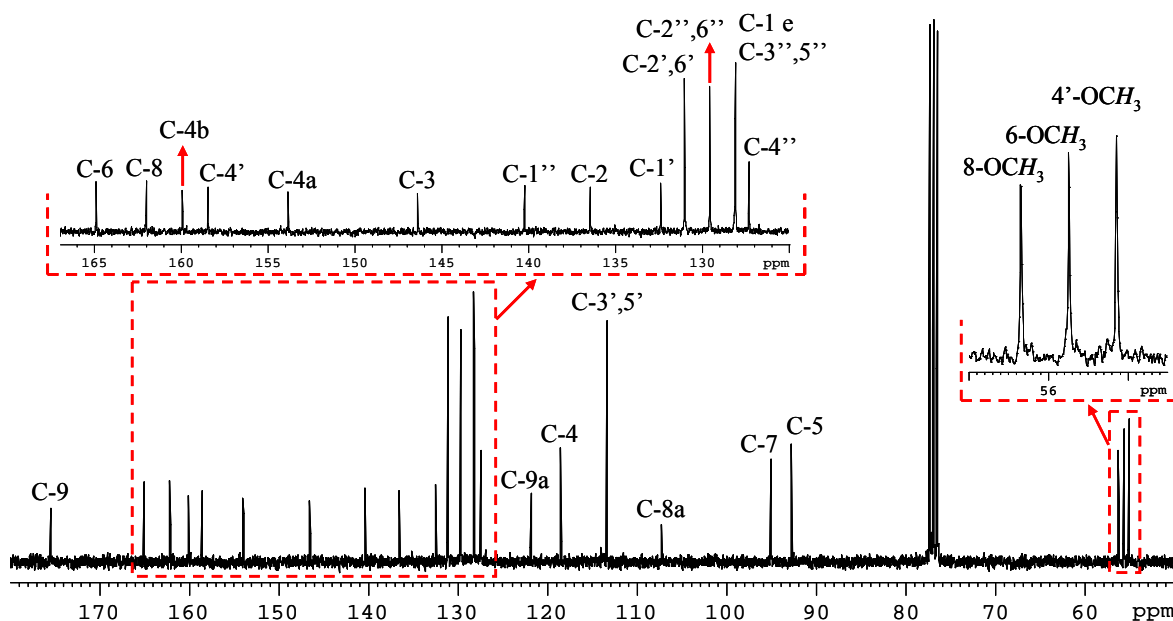




**Figura 54** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)xantona (**87u**).

O assinalamento da ressonância dos prótons dos anéis aromáticos D e E dos derivados (**87j-z**) foi efectuado recorrendo aos espectros de RMN mono e bidimensionais, bem como por comparação com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**), sendo os desvios químicos e a multiplicidade dos sinais idêntica.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,3-diarilxantonas (**87j-z**), tal como os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , apresentam sinais que são característicos e não sofrem alteração com a presença dos substituintes no anel A. Esses sinais são obviamente os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos do anel B. Assim, os carbonos C-1, C-2, C-3 e C-4 surgem a desvios  $\delta$  127,8-128,4;  $\delta$  136,4-137,0;  $\delta$  146,1-147,0 e  $\delta$  118,0-119,3 ppm, respectivamente. Os restantes carbonos apresentam desvios, com maior ou menor intensidade, dos sinais correspondentes às suas ressonâncias e os valores correspondentes encontram-se na tabela 86.



**Figura 55** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)xantona (**87u**).

O sinal que se identifica com maior facilidade é o que corresponde à ressonância do carbono carbonílico (C-9); este surge a elevados valores de frequência ( $\delta$  175,2-176,4 ppm). Na zona de elevados valores de frequência aparecem mais dois sinais característicos, que são os correspondentes à ressonância dos carbonos C-4a e C-4b (Figura 55). Por comparação com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**), o sinal correspondente à ressonância do carbono C-4a surge a menores valores de frequência ( $\delta$  153,8-155,4 ppm) do que o sinal correspondente à ressonância do carbono C-4b ( $\delta$  158,2-159,9 ppm) (Tabela 82). Este último carbono, por questão de proximidade, sente com maior intensidade a presença dos substituintes metoxilos no anel A. Desta forma, a presença do substituintes nas posições 6- (**87j-n**) e nas posições 8- (**87o-s**) provocam desvios para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim + 1,9$  ppm) e com substituição 6,8-dimetoxilo (**87t-z**), este desvio é ainda mais acentuado ( $\Delta\delta \sim + 3,6$  ppm).

São os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos do anel A, os que apresentam maiores desvios pela presença dos substituintes metoxilo nesse anel. O sinal correspondente à ressonância do carbono que está ligado ao grupo substituinte metoxilo é o que sofre maior perturbação, que se caracteriza por um desvio acentuado para zonas de

maior protecção;  $\Delta\delta \sim + 30$  ppm quando o substituinte se encontra na posição 6- (**87j-n**) e  $\Delta\delta \sim + 34$  ppm quando o substituinte se encontra na posição 8- (**87o-s**).

Quando as 2,3-diarilxantonas se encontram substituídas com o grupo 6-metoxilo (**87j-n**), a ressonância dos carbonos C-5, C-7 e C-8, surgem a  $\delta$  100,2-100,3; 113,2-113,3 e 128,3 ppm, respectivamente. A presença do substituinte metoxilo protege os carbonos em posição *orto* relativamente a ele. Assim, os carbonos C-5 e C-7 apresentam desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim - 17,8$  e  $- 10,7$  ppm, respectivamente); o carbono C-8 é ligeiramente afectado, para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta + 1,6$  ppm).

No caso das 2,3-diarilxantonas substituídas com o grupo 8-metoxilo (**87o-s**), a ressonância dos carbonos C-5, C-6 e C-7 surgem a  $\delta$  110,0-110,1; 134,8 e 105,4-105,5 ppm, respectivamente. São os carbonos em posições *orto/para* aqueles que sentem com maior intensidade a presença do substituinte metoxilo, sendo que a ressonância do carbono C-5 apresenta desvios de  $\Delta\delta \sim - 8$  ppm e C-7 apresenta desvios de  $\Delta\delta \sim - 18,5$  ppm, quando comparado com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

Quando os substituintes metoxilo se encontram nas posições 6,8- (**87t-z**), as ressonâncias correspondentes aos carbonos C-5 e C-7, surgem a  $\delta$  92,8-92,9 e 95,1-95,2 ppm, respectivamente. Estes carbonos sentem a presença dos dois grupos metoxilo, em grande intensidade, para menores valores de frequência, ( $\Delta\delta - 25,2$  ppm e  $- 28,8$  ppm, respectivamente), quando comparado com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

Por último, referem-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos quaternários C-8a e C-9a, cujos desvios químicos se situam entre  $\delta$  120,5 e 122,0 ppm. A ressonância do carbono C-8a sente naturalmente a presença dos substituintes do anel A. Assim, quando o substituinte metoxilo se encontra:

- na posição 6- (**87j-n**), o sinal correspondente à ressonância de C-8a surge a  $\delta$  115,9 ppm;
- na posição 8- (**87o-s**), o sinal correspondente à ressonância de C-8a surge a  $\delta$  112,6 ppm;

- nas posições 6,8- (**87t-z**), o sinal correspondente à ressonância de C-8a surge a  $\delta$  107,3-107,4 ppm (Tabela 86).

A presença do substituinte metoxilo provoca desvios para menores valores de frequência, na ressonância do carbono C-8a de  $\Delta\delta$  - 6 ppm, - 9,3 ppm e - 14,5 ppm, quando os substituintes se encontram nas posições 6- (**87j-n**), 8- (**87o-s**) e 6,8- (**87t-z**), respectivamente, tomando com termo de comparação as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

A ressonância dos carbonos dos dois grupos arilo, varia de forma análoga à ressonância dos prótons dos dois grupos arilo das 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**). Dado que se efectuou no sub-capítulo anterior uma análise promenorizada destes assinalamentos, não serão abordados quaisquer considerações sobre estes assinalamentos.

**Tabela 85** – Desvios químicos (ppm) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diarilxantonas substituídas no anel A nas posições 6-, 8- e 6,8- (**87j-z**).

Comp.	H-1	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8
(87j)	8,36 s	7,52 s	6,91 d $J$ 2,4 Hz	---	6,96 dd $J$ 8,9 e 2,4 Hz	8,28 d $J$ 8,9 Hz
(87k)	8,33 s	7,50 s	6,91 d $J$ 2,4 Hz	---	6,96 dd $J$ 8,9 e 2,4 Hz	8,28 d $J$ 8,9 Hz
(87l)	8,37 s	7,51 s	6,92 d $J$ 2,4 Hz	---	6,97 dd $J$ 8,9 e 2,4 Hz	8,29 d $J$ 8,9 Hz
(87m)	8,34 s	7,54 s	6,92 d $J$ 2,2 Hz	---	6,97 dd $J$ 8,8 e 2,2 Hz	8,28 d $J$ 8,8 Hz
(87n)	8,35 s	7,53 s	6,93 d $J$ 2,4 Hz	---	6,98 dd $J$ 8,8 e 2,4 Hz	8,29 d $J$ 8,8 Hz
(87o)	8,33 s	7,47 s	7,07 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	7,61 t $J$ 8,4 Hz	6,82 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	---
(87p)	8,30 s	7,46 s	7,08 dd $J$ 8,3 e 0,8 Hz	7,62 t $J$ 8,3 Hz	6,82 d $J$ 8,3 Hz	---
(87q)	8,35 s	7,47 s	7,09 dd $J$ 8,6 e 0,9 Hz	7,62 t $J$ 8,6 Hz	6,83 dd $J$ 8,6 e 0,9 Hz	---
(87r)	8,31 s	7,50 s	7,09 dd $J$ 8,4 e 0,8 Hz	7,62 t $J$ 8,4 Hz	6,82 d $J$ 8,4 Hz	---
(87s)	8,32 s	7,48 s	7,09 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	7,62 t $J$ 8,4 Hz	6,79-6,84 m	---
(87t)	8,32 s	7,43 s	6,53 d $J$ 2,3 Hz	---	6,37 d $J$ 2,3 Hz	---
(87u)	8,29 s	7,40 s	6,51 d $J$ 2,4 Hz	---	6,36 d $J$ 2,4 Hz	---
(87v)	8,33 s	7,42 s	6,52-6,53 m	---	6,37 d $J$ 2,3 Hz	---
(87x)	8,30 s	7,45 s	6,52-6,53 s largo	---	6,37 d $J$ 2,3 Hz	---
(87z)	8,31 s	7,44 s	6,54 d $J$ 2,1 Hz	---	6,38 d $J$ 2,1 Hz	---

**Tabela 86** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diarilxantonas substituídas no anel A nas posições 6-, 8- e 6,8- **(87j-z)**.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-4b	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-9a
<b>(87j)</b>	128,3	137,0	147,0	119,3	155,2	158,2	100,2	165,0	113,3	128,3	115,9	176,0	120,8
<b>(87k)</b>	128,0	136,6	147,0	119,3	155,0	158,2	100,2	165,0	113,2	128,3	115,9	176,1	120,8
<b>(87l)</b>	127,8	136,6	147,0	119,2	155,1	158,2	100,2	165,1	113,3	128,3	115,9	176,1	120,8
<b>(87m)</b>	128,3	136,9	146,7	118,7	155,4	158,2	100,3	165,0	113,2	128,3	115,9	176,0	120,5
<b>(87n)</b>	128,0	136,7	146,8	118,8	155,2	158,2	100,3	165,1	113,2	128,3	115,9	176,1	120,6
<b>(87o)</b>	128,4	136,8	146,9	118,9	154,1	158,2	110,0	134,8	105,4	160,7	112,6	176,3	121,8
<b>(87p)</b>	128,2	136,5	146,9	118,9	153,9	158,2	110,1	134,8	105,4	160,8	112,6	176,4	121,9
<b>(87q)</b>	128,0	136,5	146,9	118,8	154,0	158,2	110,1	134,8	105,4	160,8	112,6	176,4	121,9
<b>(87r)</b>	128,4	136,8	146,6	118,3	154,2	158,2	110,0	134,8	105,5	160,8	112,6	176,3	121,6
<b>(87s)</b>	128,1	136,5	146,7	118,4	154,0	158,2	110,0	134,8	105,5	160,8	112,6	176,3	121,7
<b>(87t)</b>	128,4	136,8	146,4	118,6	154,1	159,9	92,9	164,9	95,2	162,0	107,4	175,2	122,0
<b>(87u)</b>	128,11	136,4	146,4	118,5	153,8	159,9	92,8	164,9	95,1	162,0	107,3	175,3	121,9
<b>(87v)</b>	127,9	136,5	146,4	118,5	153,9	159,9	92,8	164,9	95,1	162,0	107,4	175,2	122,0
<b>(87x)</b>	128,4	136,7	146,1	118,0	154,1	159,9	92,8	164,9	95,1	162,1	107,4	175,2	121,7
<b>(87z)</b>	128,0	136,5	146,1	118,1	154,0	159,9	92,8	164,9	95,1	162,0	107,4	175,2	121,7

#### 4.1.10 Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas metoxiladas

##### 4.1.10.1 Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas metoxiladas não substituídas no anel A

A principal característica de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas [(88a-i), Anexo V, pág. 463] é a presença de sinais na zona alifática correspondentes a ressonância dos prótons dos grupos metoxilo ( $\delta$  3,70-3,86 ppm) e à ressonância dos prótons das posições 3 e 4 (Figura 56). O sinal do próton H-3 aparece em forma de duplete ou de duplo duplete a  $\delta$  4,22-4,31 ppm e a menores valores de frequência surgem os sinais correspondentes à ressonância dos prótons da posição 4. De acordo com as constantes de acoplamento, foram designados H-4<sub>cis</sub> ( $J$  8,3-9,1 Hz) e H-4<sub>trans</sub> ( $J$  1,3-1,6 Hz) ( $\delta$  3,61-3,67 e 2,96-3,01 ppm, respectivamente) (Tabela 87). A estereoquímica *cis* e *trans* definida em relação ao próton H-3.

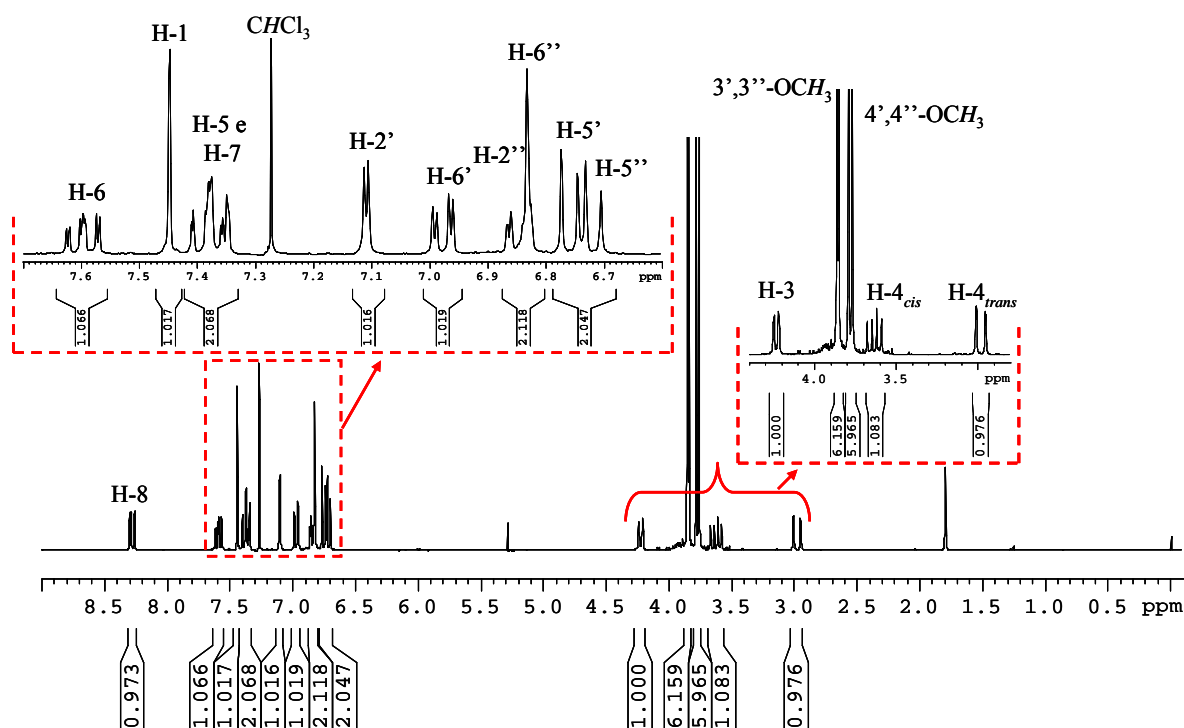


Figura 56 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2,3-di(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88i).

Outra característica importante dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 3,4-di-hidroxitantonas (**88a-i**) é o aparecimento na zona aromática de um único sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do próton H-1, a  $\delta$  7,44-7,56 ppm. A confirmação da estrutura 3,4-di-hidroxitantona foi conseguida através dos espectros de HMBC deste tipo de compostos em que se observa a correlação entre o sinal em forma de singuleto e o carbono carbonílico, identificando assim o próton H-1. A correlação que se verifica entre o próton H-3 da zona alifática e os carbonos C-2'' e C-6'', identifica o tipo de estrutura 3,4-di-hidroxitantona (Figura 57).

Identificam-se ainda dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,3-difenil-3,4-di-hidroxitantonas (**88a-i**) na zona de elevados valores de frequência, o sinal em forma de duplo duplete correspondente à ressonância do próton H-8, a  $\delta$  8,27-8,29 ppm. A ressonância dos restantes prótons do anel aromático A, aparecem por ordem decrescente de valores de frequência, a  $\delta$  7,58-7,60 ppm a correspondente à ressonância do próton H-6 e a  $\delta$  7,15-7,41 ppm, a correspondente às ressonâncias dos prótons H-7 e H-5, sendo este último o mais afectado. Assim, a ressonância do H-5 desloca-se ligeiramente para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim 0,17$  ppm), quando comparado com os desvios dos correspondentes compostos do tipo 2,3-diarilxantona (**87a-i**).

Os assinalamentos dos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons dos anéis D e E foram possíveis recorrendo a espectros de HSQC e HMBC e por comparação com as ressonâncias similares das 2,3-diarilxantonas (**87a-i**). A figura 57 apresenta as principais conectividades encontradas nos espectros de HMBC das 2,3-difenil-3,4-di-hidroxitantonas (**88a-i**).

A análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  das 2,3-difenil-3,4-di-hidroxitantonas (**88a-i**) permite identificar inequivocamente:

- os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos metoxilo a  $\delta$  55,1-55,8 ppm;
- os sinais correspondentes à ressonância do carbono carbonílico (C-9), os quais surgem a valores elevados de frequência ( $\delta$  174,1-174,2 ppm).



Na zona de elevados valores de frequência surgem ainda os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos quaternários C-4a e C-4b, a  $\delta$  162,0-162,6 e 155,8-155,9 ppm, respectivamente (Tabela 88). A atribuição destes carbonos foi feita recorrendo aos espectros de HMBC, pelas conectividades apresentadas entre o singuleto correspondente ao protão H-1 e o carbono C-4a e entre os protões H-6 e H-8 e o carbono C-4b (Figura 57). De referir que a ressonância de C-4a sofre desvios para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta$  + 11,5 ppm) e que a ressonância do carbono C-4b sofre desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta$  - 0,5 ppm), quando comparada com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

Recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteroneuclear (HSQC) identificam-se ainda:

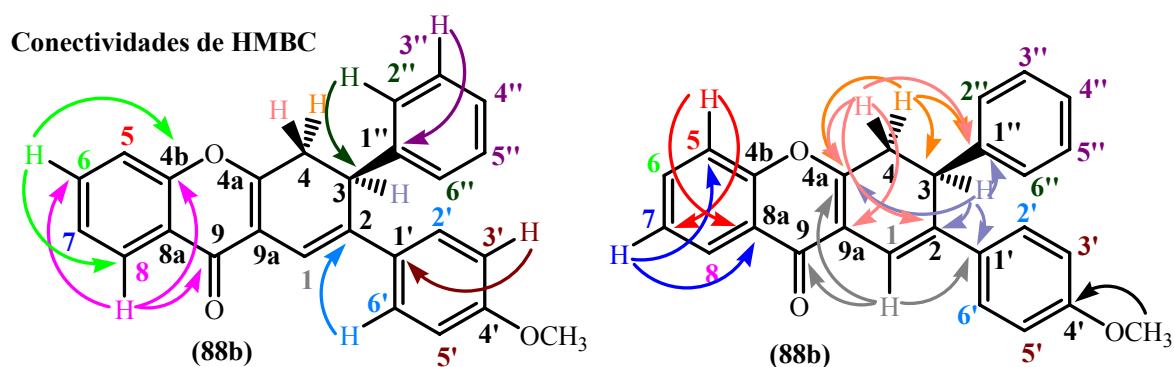
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-1 a  $\delta$  114,6-116,8 ppm;
- os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3 e C-4 a  $\delta$  40,8-41,8 ppm e  $\delta$  36,5-36,9 ppm, respectivamente;
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-5 a  $\delta$  117,9-118,0 ppm;
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-6 a  $\delta$  132,9-133,0 ppm;
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-7 a  $\delta$  125,0-125,1 ppm e
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-8 a  $\delta$  126,1-126,2 ppm.

A ressonância dos carbonos C-8a e C-9a das 2,3-difenil-3,4-di-hidroxitantonas (**88a-i**) aparecem, à semelhança da dos carbonos C-4a e C-4b, numa ordem inversa de frequência, quando comparada com as respectivas 2,3-diarilxantonas (**87a-i**). Assim, o sinal correspondente ao carbono C-8a surge a  $\delta$  123,7-123,9 ppm e o sinal correspondente à ressonância do carbono C-9a surge a  $\delta$  116,7-117,0 ppm, apresentando desvios de  $\Delta\delta$  + 1,9 ppm e de  $\Delta\delta$  - 3,6 ppm, respectivamente. O assinalamento inequívoco destes sinais foi efectuado recorrendo mais uma vez à técnica de HMBC e pelas conectividades apresentadas entre os protão H-4 e o carbono C-9a e entre os protões H-5 e H-7 e o carbono C-8a (Figura 57).

Finalmente, os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentam também na zona de maiores valores de frequência, os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-2, a  $\delta$

134,9-135,6 ppm e estes apresentam desvios para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -1,5$  ppm) quando comparado com as 2,3-diarilxantonas (**87a-i**).

O assinalamento dos carbonos dos anéis aromáticos D e E foi efectuado recorrendo também às técnicas HSQC e HMBC e apresentam desvios muito similares aos apresentados pelas correspondentes 2,3-diarilxantonas (**87a-i**).



**Figura 57** – Principais conectividades apresentadas nos espectros de HMBC da 3-fenil-2-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (**88b**).

**Tabela 87** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas não substituídas no anel A (**88a-i**).

Comp.	H-1	H-3	H-4 <sub>cis</sub>	H-4 <sub>trans</sub>	H-5	H-6	H-7	H-8
(88a)	7,56 s	4,31 dd <i>J</i> 9,0 e 1,5 Hz	3,67 dd <i>J</i> 17,4 e 9,0 Hz	3,01 dd <i>J</i> 17,4 e 1,5 Hz	7,32-7,41 m	7,60 dt <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	7,32-7,41 m	8,28 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz
(88b)	7,46 s	4,27 dd <i>J</i> 9,0 e 1,3 Hz	3,64 dd <i>J</i> 17,3 e 9,0 Hz	2,99 dd <i>J</i> 17,3 e 1,3 Hz	7,15-7,40 m	7,58 dt <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	7,15-7,40 m	8,28 dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz
(88c)	7,46 s	4,29 dd <i>J</i> 9,1 e 1,5 Hz	3,65 dd <i>J</i> 17,3 e 9,1 Hz	3,00 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	7,33-7,41 m	7,59 dt <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	7,33-7,41 m	8,28 dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz
(88d)	7,54 s	4,25 dd <i>J</i> 8,8 e 1,3 Hz	3,61 dd <i>J</i> 17,3 e 8,8 Hz	2,96 dd <i>J</i> 17,3 e 1,3 Hz	7,33 d <i>J</i> 8,5 Hz	7,58 ddd <i>J</i> 8,5; 8,2 e 1,6 Hz	7,36 ddd <i>J</i> 8,2; 7,9 e 1,0 Hz	8,27 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz
(88e)	7,44 s	4,24 d <i>J</i> 8,3 Hz	3,62 dd <i>J</i> 17,3 e 8,3 Hz	2,96 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	7,36 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,60 ddd <i>J</i> 8,1; 7,7 e 1,7 Hz	7,39 ddd <i>J</i> 7,8; 7,7 e 1,1 Hz	8,29 dd <i>J</i> 7,8 e 1,7 Hz
(88f)	7,44 s	4,24 d <i>J</i> 8,8 Hz	3,62 dd <i>J</i> 17,3 e 8,8 Hz	2,96 dd <i>J</i> 17,3 e 1,6 Hz	7,35 dd <i>J</i> 8,3 e 1,0 Hz	7,59 ddd <i>J</i> 8,3; 7,7 e 1,7 Hz	7,38 ddd <i>J</i> 7,8; 7,7 e 1,0 Hz	8,29 dd <i>J</i> 7,8 e 1,7 Hz
(88g)	7,54 s	4,25 dd <i>J</i> 8,9 e 1,5 Hz	3,63 dd <i>J</i> 17,3 e 8,9 Hz	2,99 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	7,36 d <i>J</i> 8,0 Hz	7,60 ddd <i>J</i> 8,0; 7,7 e 1,6 Hz	7,38 ddd <i>J</i> 7,8; 7,7 e 1,3 Hz	8,28 dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz
(88h)	7,44 s	4,22 dd <i>J</i> 8,8 e 1,3 Hz	3,62 dd <i>J</i> 17,2 e 8,8 Hz	2,98 dd <i>J</i> 17,2 e 1,3 Hz	7,36 d <i>J</i> 8,0 Hz	7,60 ddd <i>J</i> 8,0; 7,7 e 1,6 Hz	7,38 ddd <i>J</i> 7,7; 7,6 e 1,4 Hz	8,28 dd <i>J</i> 7,6 e 1,6 Hz
(88i)	7,45 s	4,23 d <i>J</i> 8,3 Hz	3,63 dd <i>J</i> 17,3 e 8,3 Hz	2,98 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	7,36 dd <i>J</i> 8,5 e 1,0 Hz	7,60 ddd <i>J</i> 8,5; 7,7 e 1,7 Hz	7,38 dt <i>J</i> 7,7 e 1,0 Hz	8,28 dd <i>J</i> 7,7 e 1,7 Hz

**Tabela 88** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas não substituídas no anel A (**88a-i**).

Comp.	(88a)	(88b)	(88c)	(88d)	(88e)	(88f)	(88g)	(88h)	(88i)
C-1	116,8	114,8	115,0	116,4	114,6	114,8	116,6	114,8	114,9
C-2	135,3	134,9	135,1	135,6	135,3	135,5	135,6	135,2	135,4
C-3	41,7	41,6	41,8	40,8	40,9	41,1	41,3	41,4	41,5
C-4	36,7	36,6	36,5	36,8	36,8	36,7	36,9	36,8	36,7
C-4a	162,5	162,0	162,1	162,6	162,1	162,2	162,6	162,2	162,3
C-4b	155,9	155,8	155,8	155,8	155,9	155,8	155,8	155,9	155,8
C-5	118,0	118,0	117,9	118,0	118,0	118,0	118,0	118,0	117,9
C-6	133,0	132,9	133,0	133,0	132,9	132,9	133,01	132,9	133,0
C-7	125,1	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0
C-8	126,2	126,1	126,1	126,1	126,2	126,1	126,1	126,2	126,1
C-8a	123,9	123,8	123,8	123,8	123,9	123,8	123,8	123,8	123,7
C-9	174,2	174,2	174,2	174,2	174,2	174,2	174,1	174,2	174,1
C-9a	116,9	117,0	116,9	116,8	117,0	116,9	116,7	116,9	116,8

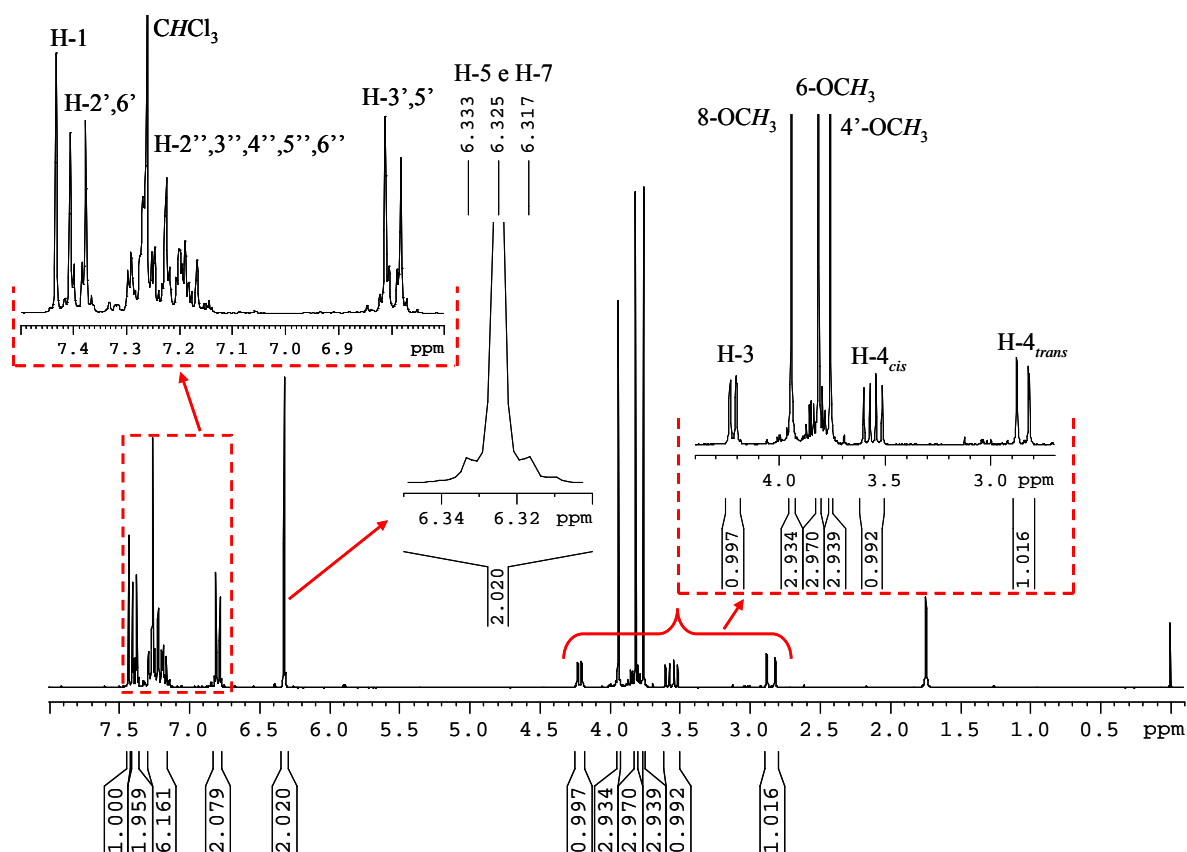
#### 4.1.10.2 Caracterização de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas substituídas no anel A com grupos metoxilo nas posições 6-, 8- e 6,8-

No item anterior fez-se a caracterização estrutural por RMN de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas sem substituintes no anel A (**88a-i**); de seguida analisar-se-á as 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas com substituintes no anel A, nomeadamente nas posições 6-, 8- e 6,8- (**88j-z**) (Anexo V, pág. 463). Esta análise irá incidir somente no anel aromático A, dado que as principais características dos espectros de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas (**88a-i**) já foram discutidas no sub-capítulo anterior (4.1.10.1) e apresentam desvios químicos e multiplicidade idênticas às 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas (**88j-z**).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas com grupos 6-metoxilo (**88j-n**), o sinal do próton H-8 surge a valores elevados de frequência, em forma de duplete, a  $\delta$  8,17-8,19 ppm (Tabela 89). Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5 e H-7 surgem a menores valores de frequência e em forma de duplete e duplo duplete,

respectivamente. A presença do grupo 6-metoxilo provoca desvios para menores valores de frequência nos prótons em posição *orto*, sendo estas variações de  $\Delta\delta \sim -0,6$  e  $-0,4$  ppm, quando comparadas com as 2,3-diaril-3,4-hidroxantonas não substituídas no anel A (**88a-i**).

Quando o substituinte metoxilo ocupa a posição 8- (**88o-s**), é o sinal correspondente à ressonância do próton H-6 aquele que surge a maiores valores de frequência,  $\delta$  7,44-7,47 ppm. O aparecimento deste sinal nesta zona de frequências deve-se ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. É também possível identificar os sinais geralmente em forma de duplo duplete ( $\delta$  6,89-6,92 ppm) e de duplete ( $\delta$  6,76-6,79 ppm) correspondentes à ressonância dos prótons H-5 e H-7, respectivamente (Tabela 89). A presença do substituinte 8-metoxilo provoca variações no desvio químico de H-7, deslocando para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -0,6$  ppm), por comparação com os compostos similares não substituídos no anel A (**88a-i**).



**Figura 58** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroxantona (**88u**).

Nos compostos substituídos com grupos 6,8-dimetoxilo os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5 e H-7 surgem numa zona específica do espectro ( $\delta$  6,32-6,37 ppm) e formam um sistema AB (Figura 58), com constantes de acoplamento pequenas,  $J$  2,4-2,6 Hz (Tabela 89).

À semelhança do que foi descrito para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , far-se-á de seguida apenas a discussão referente à ressonância dos carbonos do anel A, comparando sempre que necessário com as 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas não substituídas no anel A (**88a-i**).

Na zona de elevados valores de frequência dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas (**88j-z**) aparece o sinal característico correspondente à ressonância do carbono quaternário C-4b, a  $\delta$  157,5-159,4 ppm (Tabela 90).

O sinal correspondente à ressonância do carbono quaternário C-8a surge a baixos valores de frequência para os compostos com substituintes metoxilo: na posição 6- (**88j-n**), a ressonância de C-8a surge a  $\delta$  117,6-117,7 ppm; na posição 8- (**88o-s**), a ressonância de C-8a surge a  $\delta$  114,4-114,5 ppm e nas posições 6- e 8- (**88t-z**) a ressonância de C-8a surge a  $\delta$  109,0-109,1 ppm. Deste modo, a ressonância deste carbono quaternário apresenta desvios para menores valores de frequência relativamente aos compostos não substituídos no anel A (**88a-i**) [ $\Delta\delta \sim -6,1, -9,4$  e  $-14,7$  ppm, respectivamente, para compostos substituídos com grupos metoxilo nas posições 6- (**88j-n**), 8- (**88o-s**) e 6,8- (**88t-z**)].

O assinalamento dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel A, C-5, C-6, C-7 e C-8 é facilitado pela presença de substituintes neste anel. Os sinais correspondentes aos carbonos aos quais os grupos metoxilo estão ligados são os que são sujeitos a maiores desvios. A presença do substituinte metoxilo na posição 6- (**88j-n**) provoca desvios de  $\Delta\delta \sim +31,6$  ppm na ressonância de C-6; quando o substituinte metoxilo se encontra na posição 8- (**88o-s**), a ressonância do de C-8 sofre desvios de  $\Delta\delta \sim +34,1$  ppm e quando os substituintes se encontram nas posições 6- e 8-, as ressonâncias de C-6 e C-8 (**88t-z**) apresentam desvios de  $\Delta\delta \sim +31,4$  e  $+35,2$  ppm, respectivamente, tomando como comparação as 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas não substituídas no anel A (**88a-i**).

No caso dos compostos substituídos com grupos 6-metoxilo (**88j-n**), as ressonâncias dos carbonos C-5, C-7 e C-8 surgem a  $\delta$  100,3-100,4; 114,2 e 127,4-127,5 ppm, respectivamente. Para os compostos substituídos com o grupo 8-metoxilo (**88o-s**), as ressonâncias dos carbonos C-5, C-6 e C-7 surgem a  $\delta$  110,1-110,2;  $\delta$  131,1-133,0 e  $\delta$  106,2-106,3 ppm, respectivamente. Quando os grupos metoxilo se encontram simultaneamente nas posições 6- e 8- (**88t-z**), as ressonâncias dos carbonos C-5 e C-7 surgem respectivamente a  $\delta$  92,8 e  $\delta$  96,0 ppm (Tabela 90). Uma análise mais detalhada permite identificar os desvios químicos provocados pelos substituintes presentes. A presença do substituinte metoxilo, forte dador de electrões, provoca desvios acentuados para menores valores de frequência nos carbonos em posição *orto*. Assim, para os compostos do tipo 6-metoxilo (**88j-n**), a ressonância dos carbonos C-5 e C-7 apresentam desvios de  $\Delta\delta \sim -7,9$  e  $-18,7$  ppm, respectivamente, e a ressonância do carbono C-6 apresenta desvios de  $\Delta\delta \sim +1$  ppm, tomando como comparação os compostos não substituídos no anel A (**88a-i**).

Para os compostos substituídos 6,8-dimetoxilo (**88t-z**), a ressonância dos carbonos C-5 e C-7 apresentam acentuados desvios para menores valores de frequência;  $\Delta\delta \sim -25,2$  e  $-29,0$  ppm, respectivamente, quando comparado com as 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas não substituídas no anel A (**88a-i**) (Figura 59).

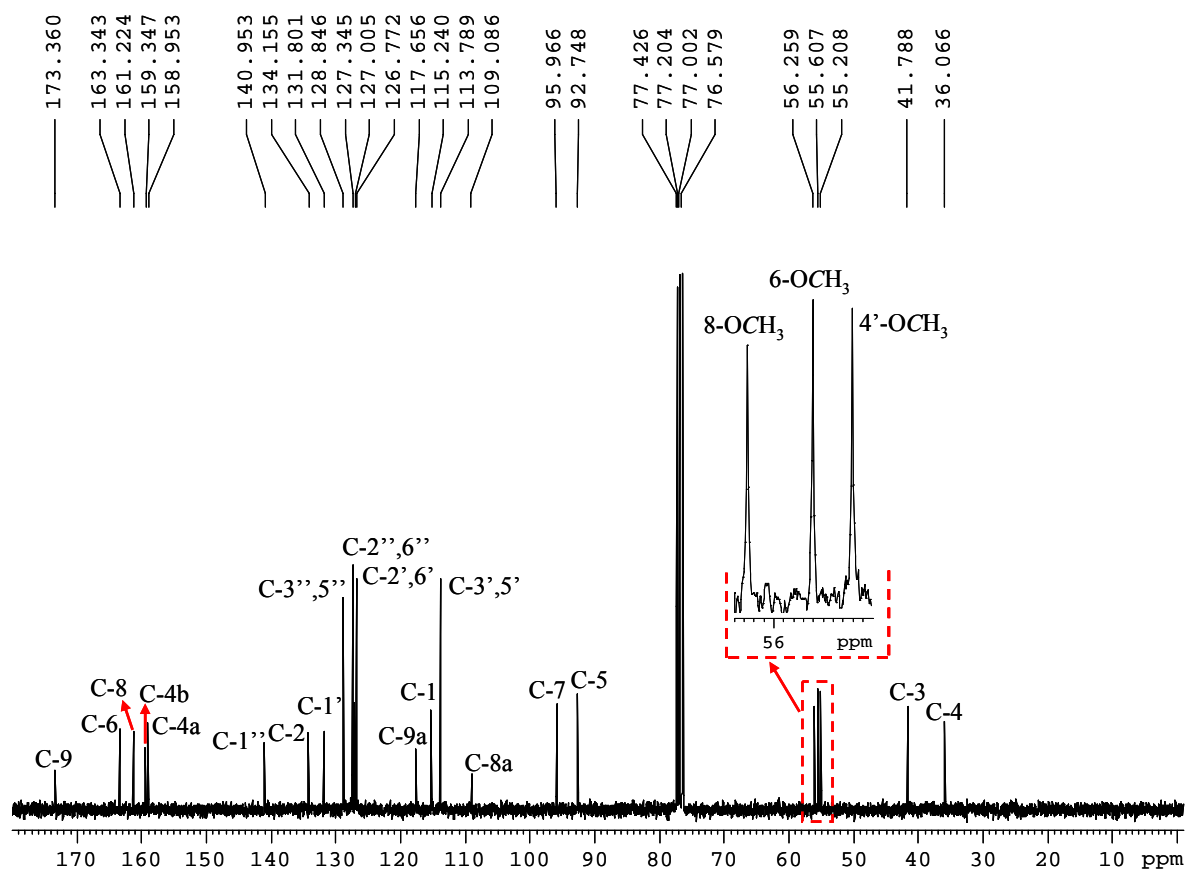


Figura 59 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroxantona (**88u**).



**Tabela 89** – Desvios químicos (ppm) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas substituídas do anel A nas posições 6-, 8- e 6,8- (**88j-z**).

Comp.	H-1	H-3	H-4 <sub>cis</sub>	H-4 <sub>trans</sub>	H-5	H-6	H-7	H-8
(88j)	7,54 s	4,28 dd <i>J</i> 9,0 e 1,5 Hz	3,64 dd <i>J</i> 17,3 e 9,0 Hz	2,96 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	6,74 d <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,95 dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	8,18 d <i>J</i> 8,9 Hz
(88k)	7,44 s	4,25 d largo <i>J</i> 8,6 Hz	3,61 dd <i>J</i> 17,3 e 8,6 Hz	2,94 dd <i>J</i> 17,3 e 1,4 Hz	6,72 d <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,93 dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	8,17 d <i>J</i> 8,9 Hz
(88l)	7,45 s	4,26 dd <i>J</i> 9,0 e 1,5 Hz	3,63 dd <i>J</i> 17,3 e 9,0 Hz	2,95 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	6,75 d <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,96 dd <i>J</i> 9,0 e 2,4 Hz	8,19 d <i>J</i> 9,0 Hz
(88m)	7,52 s	4,23 dd <i>J</i> 8,8 e 1,4 Hz	3,60 dd <i>J</i> 17,2 e 8,8 Hz	2,94 dd <i>J</i> 17,2 e 1,4 Hz	6,75 d <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,94 dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	8,17 d <i>J</i> 8,9 Hz
(88n)	7,43 s	4,21 d largo <i>J</i> 8,3 Hz	3,61 dd <i>J</i> 17,3 e 8,3 Hz	2,94 dd <i>J</i> 17,3 e 1,6 Hz	6,77 d <i>J</i> 2,3 Hz	---	6,96 dd <i>J</i> 8,4 e 2,3 Hz	8,18 d <i>J</i> 8,4 Hz
(88o)	7,55 s	4,27 dd <i>J</i> 9,1 e 1,5 Hz	3,59 dd <i>J</i> 17,3 e 9,1 Hz	2,91 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	6,89 d <i>J</i> 8,3 Hz	7,45 t <i>J</i> 8,3 Hz	6,77 d <i>J</i> 8,3 Hz	---
(88p)	7,45 s	4,24 d largo <i>J</i> 8,5 Hz	3,58 dd <i>J</i> 17,3 e 8,5 Hz	2,89 dd <i>J</i> 17,3 e 1,5 Hz	6,89 dd <i>J</i> 8,4 e 0,7 Hz	7,44 t <i>J</i> 8,4 Hz	6,76 d <i>J</i> 8,4 Hz	---
(88q)	7,46 s	4,25 dd <i>J</i> 9,1 e 1,4 Hz	3,60 dd <i>J</i> 17,3 e 9,1 Hz	2,91 dd <i>J</i> 17,3 e 1,4 Hz	6,90 dd <i>J</i> 8,4 e 0,7 Hz	7,46 t <i>J</i> 8,4 Hz	6,78 dd <i>J</i> 8,4 e 0,7 Hz	---
(88r)	7,53 s	4,22 dd <i>J</i> 8,6 e 1,4 Hz	3,58 dd <i>J</i> 17,3 e 8,6 Hz	2,91 dd <i>J</i> 17,3 e 1,4 Hz	6,92 dd <i>J</i> 8,4 e 0,7 Hz	7,47 t <i>J</i> 8,4 Hz	6,79 d <i>J</i> 8,4 Hz	---
(88s)	7,44 s	4,20 d <i>J</i> 8,3 Hz	3,57 dd <i>J</i> 17,3 e 8,3 Hz	2,90 dd <i>J</i> 17,3 e 1,3 Hz	6,92 dd <i>J</i> 8,7 e 0,7 Hz	7,47 dd <i>J</i> 8,7 e 8,5 Hz	6,79 d <i>J</i> 8,5 Hz	---
(88t)	7,56 s	4,28 d largo <i>J</i> 8,9 Hz	3,61 dd <i>J</i> 17,2 e 8,9 Hz	2,90 dd <i>J</i> 17,2 e 1,4 Hz	6,36 e 6,37 AB <i>J</i> 2,6 Hz	---	6,36 e 6,37 AB <i>J</i> 2,6 Hz	---
(88u)	7,43 s	4,22 d largo <i>J</i> 9,1 Hz	3,56 dd <i>J</i> 17,2 e 9,1 Hz	2,85 dd <i>J</i> 17,2 e 1,4 Hz	6,32 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,32 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---
(88v)	7,45 s	4,23 d largo <i>J</i> 8,4 Hz	3,57 dd <i>J</i> 17,3 e 8,4 Hz	2,87 dd <i>J</i> 17,3 e 1,6 Hz	6,33 e 6,35 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,33 e 6,35 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---
(88x)	7,51 s	4,19 d largo <i>J</i> 8,4 Hz	3,55 dd <i>J</i> 17,2 e 8,4 Hz	2,85 dd <i>J</i> 17,2 e 1,4 Hz	6,33 e 6,35 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,33 e 6,35 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---
(88z)	7,42 s	4,18 d largo <i>J</i> 8,4 Hz	3,55 dd <i>J</i> 17,2 e 8,4 Hz	2,85 dd <i>J</i> 17,2 e 1,3 Hz	6,33 e 6,35 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---	6,33 e 6,35 AB <i>J</i> 2,4 Hz	---

**Tabela 90** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas substituídas do anel A nas posições 6-, 8- e 6,8- (**88j-z**).

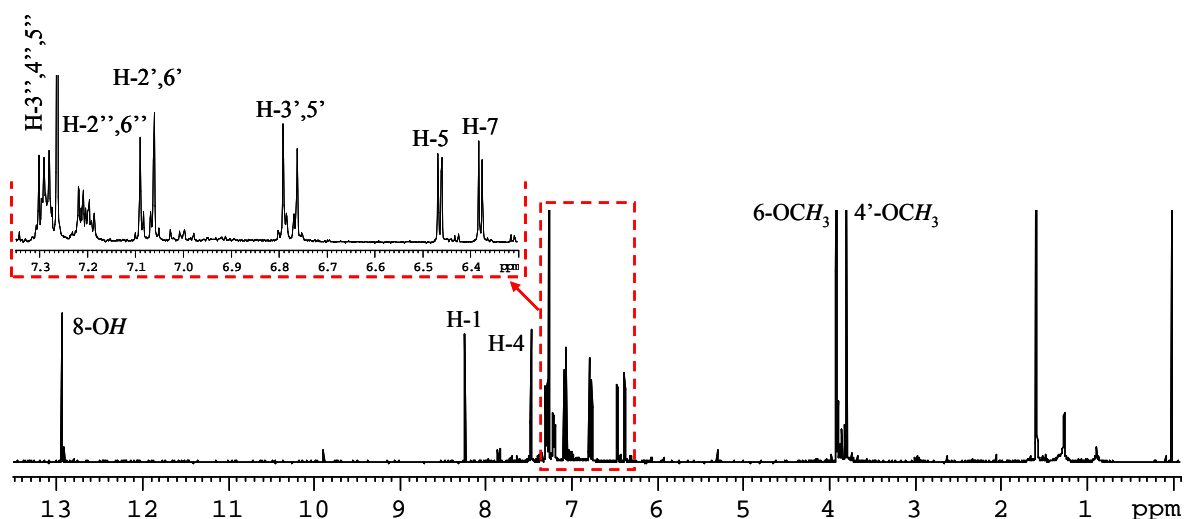
Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-4b	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-9a
(88j)	116,9	135,0	41,7	36,6	161,8	157,5	100,4	163,5	114,2	127,5	117,7	173,8	116,6
(88k)	114,9	134,6	41,7	36,5	161,4	157,5	100,3	163,5	114,2	127,4	117,7	173,8	116,7
(88l)	115,2	134,8	41,9	36,5	161,5	157,5	100,4	163,6	114,2	127,5	117,7	173,8	116,7
(88m)	116,7	135,3	41,3	36,7	162,0	157,5	100,3	163,5	114,2	127,4	117,6	173,6	116,4
(88n)	115,1	135,1	41,6	36,7	161,7	157,5	100,4	163,6	114,2	127,5	117,7	173,8	116,6
(88o)	117,0	134,8	41,7	36,2	160,09* <sup>1</sup>	157,8	110,1	133,0	106,3	160,13* <sup>1</sup>	114,4	173,9	117,8
(88p)	115,1	134,4	41,7	36,1	159,6	157,8	110,1	132,9	106,2	160,1	114,4	173,9	117,9
(88q)	115,4	135,6	41,9	36,1	159,7	157,9	110,1	133,0	106,3	160,2	114,5	174,0	117,9
(88r)	116,9	135,2	41,5	36,5	160,3	157,9	110,2	131,1	106,3	160,2	114,4	174,0	117,7
(88s)	115,3	135,0	41,6	36,4	159,9	157,9	110,16	133,0	106,3	160,2	114,4	174,0	117,9
(88t)	117,2	134,6	41,8	36,2	159,39* <sup>2</sup>	159,43* <sup>2</sup>	92,8	163,4	96,0	161,3	109,1	173,3	117,6
(88u)	115,2	134,2	41,8	36,1	159,0	159,3	92,8	163,3	96,0	161,2	109,1	173,4	117,7
(88v)	115,5	134,4	42,0	36,0	159,1	159,4	92,8	163,4	96,0	161,3	109,1	173,4	117,6
(88x)	117,0	134,9	41,5	36,3	159,6	159,4	92,8	163,4	96,0	161,2	109,0	173,3	117,4
(88z)	115,4	134,7	41,7	36,3	159,2	159,4	92,8	163,4	96,0	161,3	109,1	173,4	117,5

\*<sup>1</sup> e \*<sup>2</sup> podem estar trocados entre si.

#### 4.1.11 Caracterização de 2,3-diaril-8-hidroxixantonas

As 2,3-diaril-8-hidroxixantonas [(**90o-z**), Anexo V, pág. 463] são produtos secundários obtidos na reacção de Heck de 3-bromo-5-metoxi-2-estirilcromonas (**80g,i,j,m**) com estirenos adequadamente substituídos (**84a-c**) e resultantes da clivagem do grupo protector metilo das então formadas 8-metoxi-2,3-diarilxantonas (**87o-z**). De seguida far-se-á referência apenas aos aspectos mais relevantes deste tipo de compostos, dado que no subcapítulo anterior 4.1.9 foi efectuado um estudo sobre caracterização por RMN de 2,3-diarilxantonas (**87a-z**).

A principal característica de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 8-hidroxi-2,3-diarilxantonas (**90o-z**) é, naturalmente, o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do protão do grupo hidroxilo 8-OH, que surge a  $\delta$  12,67-12,92 ppm (Figura 60). Os elevados valores de frequência deste sinal devem-se à desprotecção provocada pela ligação por ponte de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo. Na zona alifática aparecem também os singuletos correspondentes à ressonância dos protões dos grupos metoxilos, a  $\delta$  3,53-3,92 ppm.



**Figura 60** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-fenil-8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)xantona (**90u**).

Outros sinais também importantes na caracterização estrutural das 8-hidroxixantonas (**90o-z**) são os que correspondem à ressonância dos prótons dos grupos metoxilo, assim como os dos prótons H-1 e H-4, que surgem sempre em forma de singletos a  $\delta$  3,53-3,92; 8,25-8,30 e 7,47-7,58 ppm, respectivamente (Tabela 91).

Quando as 2,3-diaril-8-hidroxixantonas não se encontram substituídas com grupos metoxilo na posição 6- (**90o-s**), podem ainda identificar-se a elevados valores de frequência o sinal em forma de tripleto, correspondente à ressonância do próton H-6, a  $\delta$  7,57-7,61 ppm. A ressonância dos restantes prótons do anel A, ou seja, H-5 e H-7, surgem na maioria dos casos na forma de duplo duplete a  $\delta$  6,91-6,97 e  $\delta$  6,79-6,88 ppm, respectivamente. Verifica-se que a presença do grupo hidroxilo, forte dador de prótons, influencia o desvio químico deste prótons que se encontram em posições *orto* / *para* relativamente ao grupo substituinte hidroxilo. Assim, constata-se uma variação nos desvios químicos para menores valores de frequência, apresentando para ambos os casos uma variação de  $\Delta\delta \sim -0,6$  ppm, quando comparado com as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**).

**Tabela 91** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**).

Comp.	H-1	H-4	H-5	H-6	H-7	8-OH
( <b>90o</b> )	8,26 s	7,49 s	6,91 dd $J$ 8,4 e 0,6 Hz	7,57 t $J$ 8,4 Hz	6,79 dd $J$ 8,4 e 0,6 Hz	12,67 s
( <b>90p</b> )	8,25 s	7,49 s	6,93 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	7,59 t $J$ 8,4 Hz	6,81 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	12,70 s
( <b>90q</b> )	8,30 s	7,52 s	6,95 dd $J$ 8,3 e 0,7 Hz	7,61 t $J$ 8,3 Hz	6,82 d $J$ 8,3 Hz	12,69 s
( <b>90r</b> )	8,28 s	7,56 s	6,97 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	7,61 t $J$ 8,4 Hz	6,83 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	12,71 s
( <b>90s</b> )	8,26 s	7,58 s	6,94 dd $J$ 8,4 e 0,6 Hz	7,60 t $J$ 8,4 Hz	6,79-6,88 m	12,70 s
( <b>90t</b> )	8,27 s	7,49 s	6,46 d $J$ 2,2 Hz	---	6,38 d $J$ 2,2 Hz	12,91 s
( <b>90u</b> )	8,25 s	7,47 s	6,46 d $J$ 2,3 Hz	---	6,38 d $J$ 2,3 Hz	12,93 s
( <b>90v</b> )	8,29 s	7,49 s	6,47 d $J$ 2,3 Hz	---	6,39 d $J$ 2,3 Hz	12,92 s
( <b>90x</b> )	8,26 s	7,52 s	6,48 d $J$ 2,3 Hz	---	6,39 d $J$ 2,3 Hz	12,93 s
( <b>90z</b> )	8,26 s	7,50 s	6,47 d $J$ 2,2 Hz	---	6,39 d $J$ 2,2 Hz	12,92 s

Para as 2,3-diaril-8-hidroxixantonas com um grupo 6-metoxilo (**90t-z**), o assinalamento dos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons do anel A é bem mais simples. Assim, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5 e H-7 surgem na forma de duplete a  $\delta$  6,46-6,47 e 6,38-6,39 ppm, respectivamente, com uma constante de acoplamento pequena ( $J_{H5-H7} = 2,2-2,3$  Hz) (Tabela 91). Estes sinais encontram-se ainda mais deslocados para menores valores de frequência,  $\Delta\delta \sim -1,0$  ppm, quando comparados com os desvios de compostos não substituídos no anel A (**87a-i**).

A atribuição dos sinais dos restantes prótons dos grupos 2,3-diarilo foi feita recorrendo a espectros de HSQC e HMBC e por comparação com as ressonâncias das similares 2,3-diarilxantonas (**87o-z**).

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**) são muito idênticos aos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das correspondentes 2,3-diaril-8-metoxixantonas (**87o-z**), pelo que apenas se irão apresentar os aspectos mais importantes na atribuição dos carbonos neste tipo de compostos.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  típico das 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**) apresenta a  $\delta$  55,2-55,9 ppm a ressonância dos carbonos dos grupos metoxilo e a  $\delta$  180,6-182,1 ppm a ressonância do carbono carbonílico (Tabela 92). De salientar que a presença do substituinte 8-hidroxilo provoca um desvio para maiores valores de frequência na ressonância do carbono carbonílico (C-9),  $\Delta\delta \sim +5,1$  e  $\Delta\delta \sim +5,6$  ppm, respectivamente, relativamente à ressonância em compostos não substituídos no anel A (**87a-i**) e em compostos com substituintes metoxilo no anel A (**87j-z**).

Outro sinal importante na caracterização estrutural das 8-hidroxixantonas (**90o-z**) e que surge a baixos valores de frequência é o sinal correspondente à frequência do carbono quaternário C-8a. A atribuição deste carbono foi efectuada recorrendo ao espectro de HMBC pelas conectividades apresentadas com os prótons H-5, H-7 e 8-OH. Este carbono, como seria de esperar, sente a presença do grupo substituinte 8-hidroxilo. Assim, para os compostos (**90o-s**) e (**90t-z**), a ressonância do carbono C-8a apresenta desvios para

menores valores de frequência,  $\Delta\delta \sim -13$  e  $-18$  ppm, respectivamente, tomando como referência as 2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**87a-i**). Quando comparando com as respectivas 8-metoxi-2,3-diarilxantonas (**87o-s**) e (**87t-z**), os desvios são mais ligeiros,  $\Delta\delta -3,6$  e  $-3,4$  ppm, respectivamente.

A ressonância do carbono C-5 surge de  $\delta$  107,0 e 92,9-93,0 ppm e a de C-7 a  $\delta$  110,5-110,6 e 97,0-97,1 ppm, respectivamente, para os compostos 8-hidroxi-2,3-diarilxantonas não substituídas no anel A (**90o-s**) e compostos tendo um grupo 6-metoxilo (**90t-z**). A alteração do substituinte 8-metoxilo pelo grupo 8-hidroxilo provoca ligeiras alterações nas ressonâncias destes carbonos, sendo o carbono C-7 o mais afectado. Assim sendo, a ressonância do carbono C-7 apresenta desvios para maiores valores de frequência,  $\Delta\delta \sim +5$  ppm e  $+2$  ppm, em comparação com as similares 2,3-diaril-8-metoxixantonas (**87o-z**).

**Tabela 92** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**).

Comp.	(90o)	(90p)	(90q)	(90r)	(90s)	(90t)	(90u)	(90v)	(90x)	(90z)
<b>C-1</b>	127,7	127,7	127,0	127,6	127,1	127,5	127,2	127,0	127,5	127,0
<b>C-2</b>	137,2	136,9	136,9	137,2	136,9	137,2	136,8	136,9	137,1	136,9
<b>C-3</b>	148,4	148,4	148,4	148,1	148,1	147,8	147,8	147,8	147,5	147,6
<b>C-4</b>	119,3	119,35	119,3	118,8	118,4	119,1	119,1	119,1	118,6	118,7
<b>C-4a</b>	155,1	155,0	155,0	155,4	155,1	155,1	154,9	154,9	155,2	155,0
<b>C-4b</b>	156,3	156,4	156,4	156,4	156,3	157,8	157,8	157,8	157,8	157,8
<b>C-5</b>	107,0	107,0	107,0	107,0	107,0	93,0	92,9	93,0	93,0	93,0
<b>C-6</b>	136,7	136,7	136,7	136,7	136,7	166,7	166,7	166,7	166,7	166,7
<b>C-7</b>	110,5	110,5	110,5	110,6	110,5	97,1	97,0	97,1	97,0	97,0
<b>C-8</b>	161,9	161,9	161,9	162,0	161,9	163,6	163,6	163,6	163,6	163,6
<b>C-8a</b>	109,0	109,0	109,0	109,1	109,0	104,0	104,0	104,0	104,0	104,0
<b>C-9</b>	182,0	182,1	182,1	182,1	182,0	180,6	180,6	180,6	180,6	180,6
<b>C-9a</b>	119,3	119,38	119,4	119,2	119,1	119,5	115,9	115,5	119,2	119,2

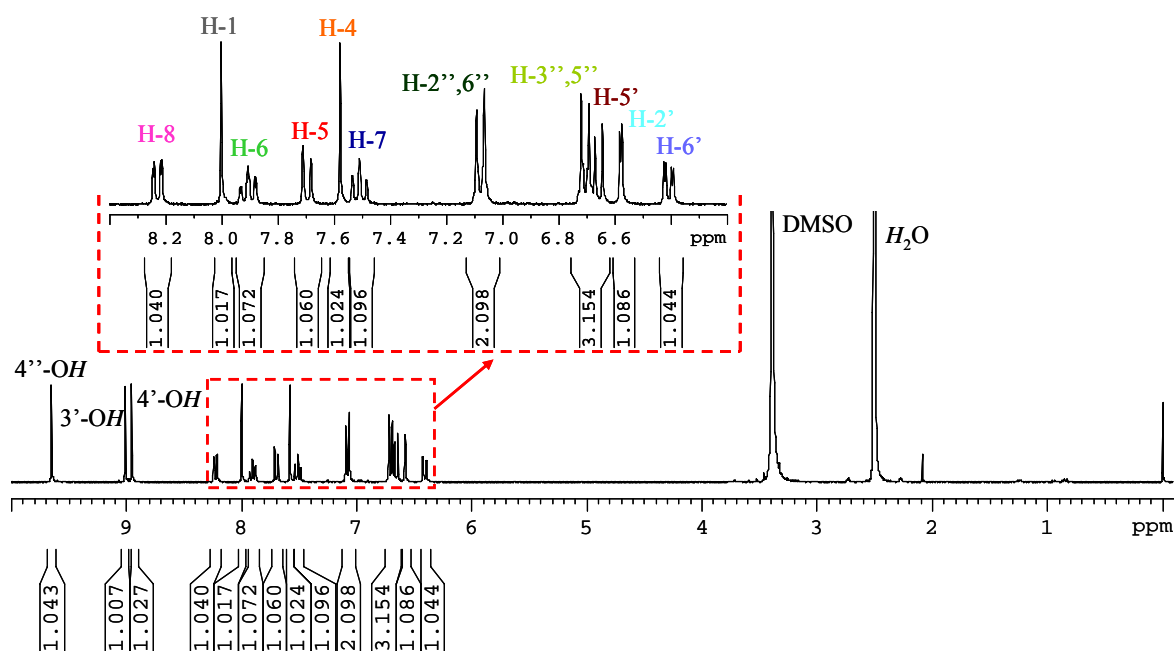
As ressonâncias dos restantes carbonos das 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**) apresentam desvios químicos muito similares às apresentadas pelas respectivas 2,3-diaril-8-metoxixantonas (**87o-z**), tornando mais simples a identificação dos sinais presentes nesses espectros e do qual resultou a elaboração da tabela 92.

#### 4.1.12 Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas

##### 4.1.12.1 Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A

Embora alguns derivados mono-hidroxilados sejam solúveis em solventes como o clorofórmio, todos os espectros de RMN das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas [(91b-i), Anexo VI, pág. 465] foram obtidos usando o DMSO deuterado como solvente, de forma a possibilitar fazer-se um estudo comparativo.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (91b-i) caracterizam-se pelos sinais em forma de singuleto, correspondente à ressonância dos prótons dos grupos hidroxilo, que surgem a desvios superiores a  $\delta$  8,9 ppm (Figura 61).



**Figura 61** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(4-hidroxifenil)-2-(3,4-dihidroxifenil)xantona (91f).

Outros sinais que são facilmente identificáveis são os correspondentes à ressonância dos prótons H-1 e H-4, que aparecem na forma de singuleto, respectivamente, a  $\delta$  7,98-8,08 e 7,50-7,65 ppm (Tabela 93). Este sinais encontram-se em zonas de frequência muito

similares às das correspondentes 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**), sendo que a frequência de ressonância do próton H-1 é ligeiramente afectada, para menores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim -0,35$  ppm), com a alteração do substituinte metoxilo para substituinte hidroxilo. De referir que a atribuição do próton H-1 foi confirmada pela conectividade apresentada no espectro de HMBC entre este próton e o carbono carbonílico.

**Tabela 93** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A (**91b-i**).

Comp.	H-1	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8
<b>(87a)</b>	8,38 s	7,57 s	7,53 dd $J$ 8,1 e 0,9 Hz	7,75 ddd $J$ 8,1; 7,7 e 1,6 Hz	7,41 dt $J$ 7,7 e 0,9 Hz	8,38 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz
<b>(91b)</b>	8,06 s	7,64 s	7,69 d $J$ 8,1 Hz	7,91 ddd $J$ 8,1; 7,7 e 1,6 Hz	7,52 t $J$ 7,7 Hz	8,23 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz
<b>(91c)</b>	8,03 s	7,60 s	7,67 d $J$ 8,2 Hz	7,89 ddd $J$ 8,2; 7,7 e 1,4 Hz	7,50 dt $J$ 7,7 e 0,5 Hz	8,22 dd $J$ 7,7 e 1,4 Hz
<b>(91d)</b>	8,08 s	7,65 s	7,71 d $J$ 8,1 Hz	7,92 ddd $J$ 8,1; 7,6 e 1,6 Hz	7,53 ddd $J$ 7,7; 7,6 e 0,9 Hz	8,24 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz
<b>(91e)</b>	7,98 s	7,51 s	7,63 d $J$ 8,0 Hz	7,87 ddd $J$ 8,0; 7,8 e 1,6 Hz	7,47 t $J$ 7,8 Hz	8,19 dd $J$ 7,8 e 1,6 Hz
<b>(91f)</b>	8,00 s	7,58 s	7,70 d $J$ 7,9 Hz	7,90 ddd $J$ 7,9; 7,4 e 1,6 Hz	7,51 dd $J$ 7,7 e 7,4 Hz	8,23 dd $J$ 7,7 e 1,6 Hz
<b>(91g)</b>	8,05 s	7,55 s	7,68 d $J$ 8,1 Hz	7,90 ddd $J$ 8,1; 7,5 e 1,0 Hz	7,51 dd $J$ 7,9 e 7,5 Hz	8,22 dd $J$ 7,9 e 1,1 Hz
<b>(91h)</b>	8,01 s	7,52 s	7,68 d $J$ 8,1 Hz	7,89 ddd $J$ 8,1; 7,6 e 1,5 Hz	7,50 dd $J$ 7,7 e 7,6 Hz	8,22 dd $J$ 7,7 e 1,5 Hz
<b>(91i)</b>	7,98 s	7,50 s	7,69 d $J$ 8,0 Hz	7,89 ddd $J$ 8,0; 7,7 e 1,7 Hz	7,50 dt $J$ 7,7 e 0,8 Hz	8,22 dd $J$ 7,7 e 1,7 Hz

O assinalamento dos prótons correspondentes ao anel A das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91b-i**) foi facilitado pela comparação e similaridade com as frequências de ressonância dos prótons do anel A das respectivas 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**) que lhes deram origem (Figura 61). Assim, a elevados valores de frequência identifica-se o sinal em forma de duplo duplete, correspondente à ressonância do próton H-8, a  $\delta$  8,19-8,24 ppm. De entre os prótons do anel A, o H-8 é aquele que apresenta desvios para a zona de maior protecção, quando tomado como comparação os derivados hidroxilados (**91b-i**) e metoxilados (**87b-i**) ( $\Delta\delta \sim -0,15$  ppm). Os restantes prótons do anel A das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91b-i**) encontram-se a desvios químicos superiores comparativamente com as respectivas 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**). Assim, o sinal correspondente à ressonância:



- do próton H-5, aparece na forma de duplete, a  $\delta$  7,63-7,71 ppm;
- do próton H-6, aparece na forma de duplo duplete de dupletos, a  $\delta$  7,87-7,92 ppm;
- e do próton H-7, que surge a desvios a  $\delta$  7,47-7,52 ppm.

Estes sinais apresentam variações na frequência de ressonância de  $\Delta\delta + 0,16$ ;  $+ 0,46$  e  $+ 0,11$  ppm, respectivamente, quando comparados com os das 2,3-diarilxantonas metoxiladas (87b-i).

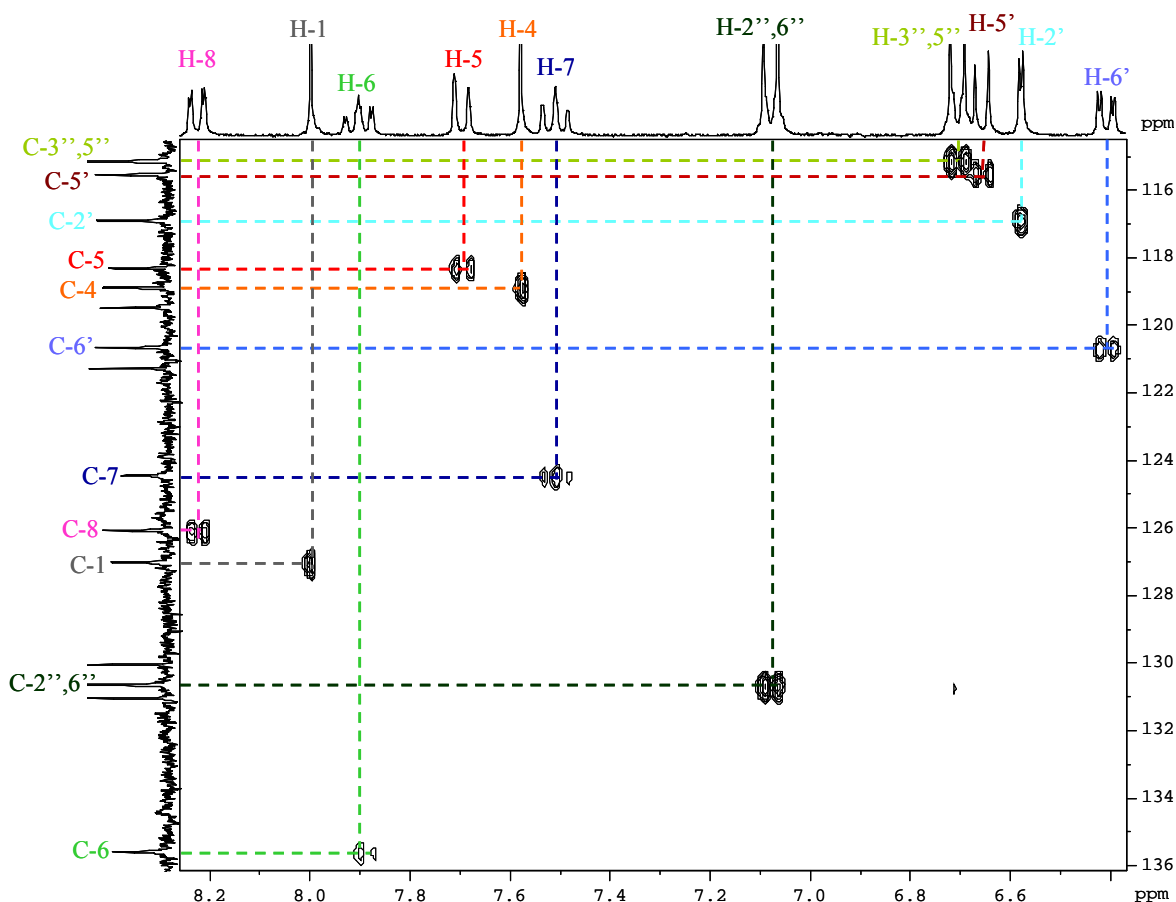


Figura 62 – Espectro de HSQC da 3-(4-hidroxifenil)-2-(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91f).

Mas são naturalmente os sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos anéis aromáticos D e E das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (91b-i) os que apresentam variações nos desvios químicos pela introdução dos substituintes hidroxilo nesses anéis, embora com variações mínimas e surgindo com multiplicidades idênticas às das

respectivas 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**), sendo que a sua atribuição foi confirmada pelos espectros de HSQC (Figura 62) e HMBC.

Comparando as tabelas 83 e 95 pode constatar-se que apenas os derivados hidroxilados com substituição 3',4'-di-hidroxilo e/ou 3'',4''-di-hidroxilo, são os que apresentam variações mais significativas nas ressonâncias dos prótons H-5' e H-6' e/ou H-5'' e H-6'', respectivamente, para menores valores de frequência [ $\Delta\delta \sim -0,2$  (H-5' e H-5'') e  $-0,4$  (H-6' e H-6'') ppm], quando comparando as 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91b-i**) e as respectivas 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**).

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91b-i**), o sinal que se identifica com maior facilidade é o correspondente à ressonância do carbono carbonílico (C-9), que surge a elevados valores de frequência, a  $\delta$  175,7-175,8 ppm.

As ressonâncias dos carbonos protonados do anel A C-5, C-6, C-7 e C-8 que surgem respectivamente a  $\delta$  118,2-118,3; 135,5-135,6; 124,4-124,5 e 126,0-126,1 ppm, apresentando desvios químicos muito similares aos das 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**) (Tabela 94).

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-1 e C-4 são identificados recorrendo à técnica de HSQC e surgem a  $\delta$  127,0-127,4 e 118,9-119,5 ppm, respectivamente (Figura 62). De assinalar que as frequências de ressonância destes carbonos apresentam variações inferiores a 1 ppm, tomando como termo de comparação as 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**) que lhes deram origem.

O assinalamento inequívoco dos carbonos quaternários do núcleo de xantona foi efectuado recorrendo aos espectros de HMBC. Na zona de menores valores de frequência surgem dois sinais característicos, que são os correspondentes à ressonância dos carbonos C-8a e C-9a, a  $\delta$  121,2-121,3 e 119,4-120,1 ppm, respectivamente. Na zona de maiores valores de frequência surgem os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-4a e C-4b, sendo que o primeiro carbono surge a valores de frequência inferior ( $\delta$  154,3-154,8

ppm) do que os valores do segundo ( $\delta$  155,7-155,8 ppm). Mais uma vez a atribuição destes sinais foi confirmada pelas conectividades apresentadas nos espectros de HMBC (carbono C- 4a com os prótons H-1 e H-4 e o carbono C-4b com os prótons H-8, H-6 e H-5).

A elevados valores de frequência encontram-se ainda os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-2 e C-3, a  $\delta$  136,5-136,9 e 147,0-147,7 ppm, respectivamente, os quais apresentam desvios na mesma gama de frequência das 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**) (comparar tabelas 82 e 94).

**Tabela 94** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A (**91b-i**).

Comp.	(87a)	(91b)	(91c)	(91d)	(91e)	(91f)	(91g)	(91h)	(91i)
C-1	128,4	127,0	127,0	127,4	127,0	127,0	127,4	127,0	127,0
C-2	137,0	136,7	136,9	136,5	136,6	136,8	136,5	136,6	136,8
C-3	147,6	147,2	147,0	147,4	147,3	147,3	147,7	147,7	147,6
C-4	119,5	119,5	119,4	119,1	118,9	118,9	119,0	118,9	118,9
C-4a	155,2	154,4	154,3	154,8	154,4	154,4	154,7	154,4	154,3
C-4b	156,3	155,8	155,8	155,8	155,7	155,8	155,8	155,8	155,8
C-5	118,0	118,3	118,3	118,3	118,2	118,3	118,3	118,3	118,3
C-6	134,8	135,6	135,6	135,6	135,6	135,6	135,6	135,5	135,5
C-7	124,0	124,5	124,5	124,5	124,4	124,4	124,5	124,4	124,4
C-8	126,8	126,1	126,1	126,1	126,0	126,1	126,1	126,1	126,1
C-8a	121,9	121,2	121,2	121,3	121,2	121,3	121,3	121,3	121,3
C-9	177,0	175,8	175,8	175,7	175,7	175,8	175,7	175,7	175,8
C-9a	120,7	120,1	120,0	119,6	119,5	119,5	119,6	119,6	119,4

Como seria de esperar são os carbonos dos dois grupos arilo aqueles que apresentam desvios mais significativos dado a presença dos substituintes hidroxilo nesses mesmos anéis. Assim, na presença de substituintes hidroxilo nas posições 4'- (**91b,e,h**) ou 4''- (**91d-f**), os carbonos C-2',6' ou C-2'',6'' e os carbonos C-3',5' ou C-3'',5'', surgem como sinais de grande intensidade, a  $\delta$  130,6-130,8 e 115,1 ppm, respectivamente. São naturalmente os carbonos em posição *orto* relativamente ao substituinte aqueles que apresentam desvios mais acentuados. Assim, as ressonâncias dos carbonos C-3',5' e C-

3'',5'' surgem a valores de de frequência mais elevados do que as respectivas 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b-i**) ( $\Delta\delta \sim + 1,6$  ppm).

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-1' ou C-1'' também são afectados pela presença dos grupos substituintes nas posições 4' - (**91b,e,h**) ou 4'' - (**91d-f**), respectivamente. A presença do substituinte hidroxilo provoca um pequeno desvio ( $\Delta\delta - 2$  ppm) quando comparado com as respectivas 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b,d-f,h**).

Os sinais dos carbonos sujeitos a maiores desvios são os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos onde se encontram os substituintes hidroxilo, sendo neste caso nas posições 4' - ou 4''-. Assim, os desvios químicos dos carbonos C-4' (**91b,e,h**) ou C-4'' (**91d-f**) aparecem respectivamente a  $\delta$  156,4-156,5 e 157,1-157,2 ppm. Tomando como termo de comparação as 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87b,d-f,h**), os desvios químicos dos carbonos C-4' (**91b,e,h**) ou C-4'' (**91d-f**) aparecem a valores de frequência ligeiramente inferiores  $\Delta\delta - 2$  ppm).

O assinalamento dos carbonos C-2', C-5', C-6' e C-2'', C5'', C6'' das 2,3-diarilxantonas substituídas com grupos 3',4'-di-hidroxilo (**91c,f,i**) e 3'',4''-di-hidroxilo (**91g-i**), respectivamente, é facilitado pelo recurso aos espectros de HSQC deste tipo de compostos. Assim, as ressonâncias dos carbonos C-2' e C-2'' surgem a  $\delta$  116,8-117,0 ppm; as ressonâncias dos carbonos C-5' e C-5'' surgem a  $\delta$  115,4-115,5 ppm e as ressonâncias dos carbonos C-6' e C-6'' surgem a  $\delta$  120,6-120,9 ppm. De salientar que são os carbonos C-5' (**91c,f,i**) e C-5'' (**91g-i**) aqueles que apresentam desvios mais significativos e para maiores valores de frequência ( $\Delta\delta \sim + 4,7$  ppm), relativamente às 2,3-diarilxantonas metoxiladas que lhes deram origem (**87c,f,i**) e (**87g-i**), respectivamente.

A ressonância dos carbonos C-1' ou C-1'' dos compostos (**91c,f,i**) e (**91g-i**) são ligeiramente afectados por este tipo de substituição *orto*-di-hidroxilo, respectivamente, surgindo na mesma gama de frequências de desvios químicos dos correspondentes derivados metoxilados (**87c,f,i**) e (**87g-i**), com desvios inferiores a  $\Delta\delta - 2$  ppm.

Por fim, referem-se os sinais correspondentes aos carbonos C-3' e C-4' ou C-3'' e C-4'' respectivamente dos derivados hidroxilados (**91c,f,i**) e (**91g-i**). Assim, para os compostos com substituintes 3',4'-di-hidroxilo (**91c,f,i**), os desvios químicos dos carbonos C-3' e C-4' surgem respectivamente a  $\delta$  144,6-145,0 e 144,5-145,3 ppm. Para os compostos com substituintes 3'',4''-di-hidroxilo (**91g-i**), os desvios químicos dos carbonos C-3'' e C-4'' surgem respectivamente a  $\delta$  144,9-145,0 e 144,5-145,4 ppm. Salienta-se que todos os sinais correspondentes aos carbonos C-3' e C-4' ou C-3'' e C-4'' respectivamente das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91c,f,i**) e (**91g-i**), apresentam desvios  $\Delta\delta \sim 3$  ppm, para menores valores de frequência, comparativamente às respectivas 2,3-diarilxantonas metoxiladas (**87c,f,i**) e (**87g-i**).

**Tabela 95** – Desvios químicos dos anéis D e E (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A (**91b-i**).

Comp.	(87a)	(91b)	(91c)	(91d)	(91e)	(91f)	(91g)	(91h)	(91i)
<b>H-2'</b>	7,18-7,29 m	6,95 d <i>J</i> 8,5 Hz	6,58 d <i>J</i> 2,0 Hz	7,19 dd <i>J</i> 7,8 e 1,5 Hz	6,94 d <i>J</i> 8,7 Hz	6,58 d <i>J</i> 2,1 Hz	7,18-7,21 m	6,99 d <i>J</i> 8,4 Hz	6,65 d <i>J</i> 2,2 Hz
<b>H-3'</b>	7,18-7,29 m	6,66 d <i>J</i> 8,5 Hz	---	7,30-7,35 m	6,68 d <i>J</i> 8,7 Hz	---	7,28-7,35 m	6,70 d <i>J</i> 8,4 Hz	---
<b>H-4'</b>	7,18-7,29 m	---	---	7,30-7,35 m	---	---	7,28-7,35 m	---	---
<b>H-5'</b>	7,18-7,29 m	6,66 d <i>J</i> 8,5 Hz	6,63 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,30-7,35 m	6,68 d <i>J</i> 8,7 Hz	6,65 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,28-7,35 m	6,70 d <i>J</i> 8,4 Hz	6,66 d <i>J</i> 8,0 Hz
<b>H-6'</b>	7,18-7,29 m	6,95 d <i>J</i> 8,5 Hz	6,37 dd <i>J</i> 8,1 e 2,0 Hz	7,19 dd <i>J</i> 7,8 e 1,5 Hz	6,94 d <i>J</i> 8,7 Hz	6,41 dd <i>J</i> 8,1 e 2,1 Hz	7,18-7,21 m	6,99 d <i>J</i> 8,4 Hz	6,53 dd <i>J</i> 8,0 e 2,2 Hz
<b>H-2''</b>	7,18-7,29 m	7,22-7,25 m	7,24-7,30 m	7,05 d <i>J</i> 8,6 Hz	7,02 d <i>J</i> 8,6 Hz	7,08 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,62 d <i>J</i> 1,9 Hz	6,62 d <i>J</i> 2,0 Hz	6,61 d <i>J</i> 2,1 Hz
<b>H-3''</b>	7,18-7,29 m	7,32-7,34 m	7,33-7,36 m	6,69 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,69 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,71 d <i>J</i> 8,6 Hz	---	---	---
<b>H-4''</b>	7,18-7,29 m	7,32-7,34 m	7,33-7,36 m	---	---	---	---	---	---
<b>H-5''</b>	7,18-7,29 m	7,32-7,34 m	7,33-7,36 m	6,69 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,69 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,71 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,65 d <i>J</i> 8,1 Hz	6,67 d <i>J</i> 8,1 Hz	6,68 d <i>J</i> 8,1 Hz
<b>H-6''</b>	7,18-7,29 m	7,22-7,25 m	7,24-7,30 m	7,05 d <i>J</i> 8,6 Hz	7,02 d <i>J</i> 8,6 Hz	7,08 d <i>J</i> 8,6 Hz	6,48 dd <i>J</i> 8,1 e 1,9 Hz	6,50 dd <i>J</i> 8,1 e 2,0 Hz	6,42 dd <i>J</i> 8,1 e 2,1 Hz

**Tabela 96** – Desvios químicos dos anéis D e E (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A (**91b-i**).

Comp.	(87a)	(91b)	(91c)	(91d)	(91e)	(91f)	(91g)	(91h)	(91i)
<b>C-1'</b>	139,8	130,0	130,7	139,9	130,4	131,1	140,0	130,5	131,1
<b>C-2'</b>	129,9	130,7	117,0	129,5	130,6	116,9	129,4	130,5	116,8
<b>C-3'</b>	128,0	115,1	144,6	128,3	115,1	145,0	128,3	115,1	144,9
<b>C-4'</b>	126,9	156,5	145,0	127,0	156,4	144,5	127,0	156,4	145,3
<b>C-5'</b>	129,9	115,1	115,5	128,3	115,1	115,5	128,3	115,1	115,4*
<b>C-6'</b>	128,0	130,7	120,8	129,3	130,6	120,6	129,4	130,5	120,7
<b>C-1''</b>	139,9	139,5	139,6	129,7	130,0	130,0	130,3	130,7	130,7
<b>C-2''</b>	129,6	129,4	129,3	130,8	130,7	130,6	116,9	116,9	116,8
<b>C-3''</b>	128,1	128,3	128,2	115,1	115,1	115,1	145,0	145,0	144,9
<b>C-4''</b>	127,6	127,7	127,7	157,2	157,1	157,2	145,4	145,3	144,5
<b>C-5''</b>	128,1	128,3	128,2	115,1	115,1	115,1	115,4	115,5	115,5*
<b>C-6''</b>	129,6	129,4	129,3	130,8	130,7	130,6	120,9	120,8	120,6

\* podem estar trocados entre si.

#### 4.1.12.2 Caracterização de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas substituídas no anel A com um grupo 8-hidroxilo

Os espectros de RMN das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas substituídas no anel A com um grupo 8-hidroxilo [(**91o-s**), Anexo VI, pág. 465] são muito similares aos espectros de RMN das 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**), discutidos anteriormente no subcapítulo 4.1.11, sendo que o derivado 2,3-difenil-8-hidroxixantona, por uma questão de simplicidade tem o número (**90o**), quando é obtido como produto secundário da reação de formação da 2,3-difenil-8-metoxixantona (**87o**); (**91o**), quando é obtido por clivagem por grupo metilo da 2,3-difenil-8-metoxixantona (**87o**). Assim, far-se-á apenas uma breve abordagem aos assinalamentos mais relevantes desta classe de compostos.

Pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91o-s**) foram identificados os sinais característicos, em forma de singuleto, correspondentes à ressonância do próton do grupo 8-hidroxilo, a  $\delta$  12,48-12,67 ppm e em

alguns casos, foi também possível identificar os sinais em forma de singuletos largos, na zona dos 9 ppm, correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos hidroxilo presentes nos anéis D e E da estrutura da 2,3-diarilxantona.

A elevados valores de frequência encontram-se os sinais em forma de singuleto correspondentes à ressonância dos prótons H-1 e H-4, a  $\delta$  7,91-8,26 e 7,48-7,54 ppm, respectivamente (Tabela 97). A atribuição da ressonância do próton H-1 foi confirmada pela conectividade apresentada no espectro de HMBC entre este próton e o carbono carbonílico.

**Tabela 97** - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas substituídas no anel A com um grupo 8-hidroxilo (**91o-s**).

Comp.	H-1	H-4	H-5	H-6	H-7	8-OH
<b>(91o)</b>	8,26 s	7,49 s	6,91 dd $J$ 8,4 e 0,6 Hz	7,57 t $J$ 8,4 Hz	6,79 dd $J$ 8,4 e 0,6 Hz	12,67 s
<b>(91p)</b>	7,92 s	7,49 s	7,00 d $J$ 8,3 Hz	7,70 dd $J$ 8,4 e 8,3 Hz	6,79 d $J$ 8,4 Hz	12,49 s
<b>(91q)</b>	7,91 s	7,48 s	7,01 d $J$ 8,3 Hz	7,70 t $J$ 8,3 Hz	6,79 d $J$ 8,3 Hz	12,48 s
<b>(91r)</b>	8,01 s	7,54 s	7,09 d $J$ 8,2 Hz	7,75 t $J$ 8,2 Hz	6,84 dd $J$ 8,2 e 0,6 Hz	12,59 s
<b>(91s)</b>	7,95 s	7,49 s	7,09 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	7,74 t $J$ 8,4 Hz	6,84 dd $J$ 8,4 e 0,7 Hz	12,63 s

Os prótons do anel aromático A, pela presença do grupo 8-hidroxilo, apresentam desvios e multiplicidade característicos e que ajudam na identificação das suas ressonâncias. Assim, a mais elevados valores de frequência surgem os sinais, geralmente na forma de tripleto, correspondentes à ressonância do próton H-6 a  $\delta$  7,57-7,75 ppm; a menores valores de frequência surgem os sinais correspondentes à ressonância do próton H-7, a  $\delta$  6,84-6,79 ppm e a valores intermédios de frequência, surgem os sinais geralmente em forma de duplete, a  $\delta$  6,91-7,09 ppm, correspondentes à ressonância do próton H-5.

Os assinalamentos dos prótons dos dois grupos arilo foram efectuados recorrendo às técnicas bidimensionais e apresentam desvios químicos e multiplicidade muito similares às apresentadas pelas 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**) bem como pelas 2,3-diarilxantonas que lhes deram origem (**87o-z**).



À semelhança dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas substituídas no anel A com um grupo 8-hidroxilo (**91o-s**) são muito similares aos das 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**).

Através da análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,3-diarilxantonas (**91o-s**) identificam-se a elevados valores de frequência, os sinais correspondentes às ressonâncias do carbono carbonílico (C-9) a  $\delta$  181,4-182,0 ppm e do carbono C-8 a  $\delta$  161,0-161,9 ppm.

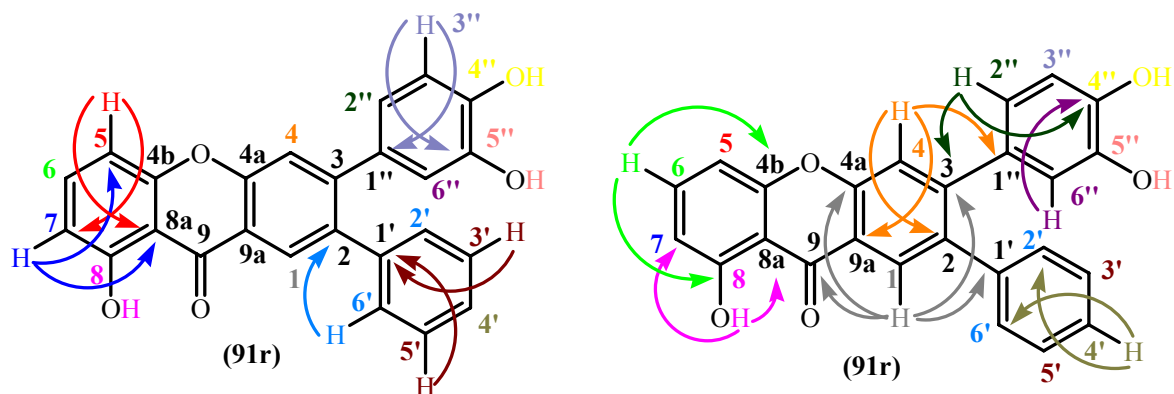
Com auxílio dos espectros bidimensionais de HSQC foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos aromáticos ligados a hidrogénios dos anéis A e B (Tabela 98):

- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-1 a  $\delta$  126,3-127,7 ppm;
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-4 a  $\delta$  118,7-119,6 ppm;
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-5 a  $\delta$  107,0-107,8 ppm;
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-6 a  $\delta$  136,7-138,0 ppm;
- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-7 a  $\delta$  110,3-110,7 ppm.

**Tabela 98** – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas substituídas no anel A com um grupo 8-hidroxilo (**91o-s**).

Comp.	(91o)	(91p)	(91q)	(91r)	(91s)
C-1	127,7	126,5	126,6	126,7	126,3
C-2	137,2	137,1	137,4	136,7	137,0
C-3	148,4	148,2	148,3	148,6	148,5
C-4	119,3	119,5	119,6	118,8	118,7
C-4a	155,1	154,6	154,7	154,8	154,4
C-4b	156,3	156,1	156,2	155,9	156,0
C-5	107,0	107,6	107,8	107,4	107,4
C-6	136,7	137,8	138,0	137,5	137,4
C-7	110,5	110,6	110,7	110,4	110,3
C-8	161,9	161,2	161,2	161,0	161,0
C-8a	109,0	108,6	108,7	108,4	108,4
C-9	182,0	181,6	181,8	181,4	181,5
C-9a	119,3	118,9	118,9	118,3	118,2

O assinalamento dos carbonos quaternários C-2, C-3, C-4a, C-4b, C-8 e C-9 foi efectuado com recurso a espectros de HMBC. As principais conectividades presentes no espectro de HMBC para a identificação destes compostos estão apresentados na figura 63.



**Figura 63** – Principais conectividades apresentadas no espectros de HMBC da 2-fenil-3-(3,4-dimetoxifenil)-8-hidroxixantona (**91r**).

Assim, os carbonos C-2 e C-3 surgem a  $\delta$  136,7-137,4 e 148,2-148,6 ppm, respectivamente. Os carbonos C-4a e C-4b surgem na zona de elevados valores de frequência ( $\delta$  154,4-155,1 e 155,9-156,3 ppm, respectivamente), identificando-se o primeiro carbono pelas conectividades apresentadas no espectro de HMBC entre este e os singletos correspondentes aos prótons H-1 e H-4. A baixos valores de frequência surgem os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-8a e C-9a, respectivamente a  $\delta$  108,4-109,0 e 118,2-119,3 ppm. O carbono quaternário C-8a é identificado inequivocamente pelas conectividades apresentadas no espectro de HMBC entre este carbono e os prótons H-5 e H-7.

A ressonância dos carbonos dos dois grupos arilo apresentam desvios químicos similares aos apresentados pelas 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas não substituídas no anel A (**91b-i**), pormenorizadamente discutidos subcapítulo 4.1.12.1..

## 4.2 Caracterização por espectrometria de massa (EM)

Durante a execução prática desta parte do trabalho, o grupo de espectrometria de massa do Departamento de Química da Universidade de Aveiro adquiriu um novo espectrómetro Micromass Q-Tof-2, inactivando o anterior espectrómetro VG Autospec Q. Deste modo, alguns dos novos compostos sintetizados e descritos nesta segunda parte do trabalho apresentam caracterização por espectrometria de massa por impacto electrónico e outros usando a técnica de electrospray.

Todos os espectros de massa de impacto electrónico dos derivados benziloxilados sintetizados como sejam as 2'-acetiloxiacetofenonas (**76b-d**), 1,3-butanodionas (**77b-d**) / 3-hidroxi-2-butenonas (**78b-d**), 3-bromo-2-metilcromonas (**79b,c**), 3-(4-benziloxifenil)-2-fenilxantonas (**87d<sub>0</sub>-f<sub>0</sub>**) e 3-(4-benziloxifenil)-2-fenil-3,4-di-hidroxantonas (**88d<sub>0</sub>-f<sub>0</sub>**) apresentam como pico base o fragmento correspondente ao ião tropílio,  $C_7H_7^+$ . A fragmentação deste ião tropílio,  $m/z$  91, origina o pico correspondente ao fragmento de  $m/z$  65 e que resulta da perda de  $HC\equiv CH$  por parte deste ião  $C_7H_7^+$ .<sup>160</sup> Outra característica importante dos espectros de massa de impacto electrónico destas famílias de compostos é a presença do pico do ião molecular com baixa a moderada intensidade relativa e cujo valor de  $m/z$  varia consoante o tipo de composto em causa.

O espectro de massa de impacto electrónico da 2'-acetiloxiacetofenona não substituída (**76a**) apresenta como pico base o fragmento de  $m/z$  121, correspondente à perda do catião  $CH_3CO^+$  por parte da acetofenona, sendo este tipo de fragmentação característica para compostos que incluem o núcleo de acetofenona.<sup>160</sup>

O padrão isotópico do átomo de bromo ( $^{79}Br$  /  $^{81}Br$ ) das 3-bromo-2-metilcromonas (**79b,c**) é visível nos picos correspondentes ao ião molecular, sendo que para o derivado não substituído (**79a**) é o pico base. Cada um destes picos apresenta diferentes valores de  $m/z$  consoante o tipo de substituição de cada composto.

A generalidade dos espectros de massa de impacto electrónico dos compostos tipo (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**), (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**), 2,3-diarilxantonas (**87a-z**) e 8-hidroxi-2,3-diarilxantonas (**90o-z**) são caracterizados pela presença dos picos correspondentes ao ião molecular  $M^{++}$ , sendo estes correspondentes ao pico base. Uma excepção é o espectro da 2,3-diestirilcromona não substituída (**86a**) em que o pico base é o correspondente a um valor de  $m/z$  273, atribuído um fragmento resultante da perda de um ião fenilo  $[M-C_6H_5]^+$ .

Os espectros de massa de impacto electrónico das (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**) apresentam ainda com intensidade relativa moderada os fragmentos resultantes da perda do radical metilo  $[M-CH_3]^+$  e da perda do anel aromático do grupo estirilo; fragmentos estes que apresentam naturalmente diferentes razões  $m/z$  consoante o padrão de substituição.

Nos espectros de massa de impacto electrónico das (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**) é também possível encontrar fragmentos correspondentes à perda do ião fenilo do grupo 2-estirilo  $[M-C_6H_5]^+$  e à perda do anel aromático do grupo 3-estirilo, originando o fragmento a  $m/z$  273.

Os fragmentos correspondentes à perda do radical metilo  $[M-15]^+$  e à perda do radical metoxilo  $[M-31]^+$ , com intensidade relativa apreciável, são característicos dos espectros de massa de impacto electrónico das 2,3-diarilxantonas (**87b-z**) e 8-hidroxi-2,3-diarilxantonas (**90o-z**).

Os espectros de massa de impacto electrónico das 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas (**88a-z**) apresentam os fragmentos correspondentes à perda de um e de dois átomos de hidrogénio, o que leva a pensar numa possível oxidação na câmara de ionização, para dar origem às respectivas 2,3-diarilxantonas (**87a-z**). Assim sendo, alguns destes derivados apresentam como pico base o fragmento correspondente ao ião molecular  $M^{++}$ ; outros derivados apresentam como pico base o fragmento a valores de  $m/z$  correspondente à respectiva 2,3-diarilxantona  $[M-2H]^+$ . Outros picos importantes são os correspondentes à

perda dos radicais metilo e metoxilo, apresentando quaisquer um dos iões resultantes valores de  $m/z$  que variam com o tipo de substituição presente.

A maioria dos espectros de massa de impacto electrónico das 2,3-diarilxantonas polihidroxiadas (**91b-j,o-t**) sintetizadas apresentam como pico base o sinal correspondente ao ião molecular, à semelhança do que ocorre para as 2,3-diarilxantonas (**87b-j,o-t**) que lhe deram origem.

De seguida far-se-á uma breve abordagem sobre a caracterização por espectrometria de massa de electrospray, realizada nos compostos do tipo 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**), pentadienonas (**83a-m**) e (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**), recorrendo a esta fonte de ionização.

Na generalidade, os espectros de electrospray de 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**) apresentam o pico correspondente ao ião  $[M+H]^+$ , a diferentes valores de  $m/z$  consoante o tipo de substituição de cada derivado e com baixa intensidade relativa. Outros picos importantes e que aparecem em todos os espectros de electrospray são os correspondentes aos iões  $[M+Na]^+$  e  $[2M+Na]^+$ , e representam consoante os casos, os picos base desta família de compostos. Verifica-se ainda a presença do pico correspondente ao ião  $[M+K]^+$ , com baixa intensidade relativa e com valores de  $m/z$  variáveis de acordo com o padrão de substituição (Tabela 99).

**Tabela 99** – Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de electrospray de 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**).

	(82a)	(82b)	(82c)	(82d)	(82e)	(82f)	(82g)	(82h)	(82i)	(82j)	(82l)	(82m)
$[M+H]^+$	4	3	---	8	5	---	6	3	15	14	9	6
$[M+Na]^+$	100	100	100	100	100	92	100	68	53	73	63	89
$[M+K]^+$	13	23	17	14	16	15	16	18	11	12	10	12
$[2M+Na]^+$	21	41	86	43	93	100	89	100	31	100	100	100

Nos espectros de electrospray de pentadienonas (**83a-m**) é possível encontrar o pico correspondente ao ião  $[M+H]^+$  com intensidade relativa apreciável, representando inclusivamente o pico correspondente a este ião o pico base para o derivado (**83e**). É também possível observar neste tipo de espectros os picos correspondentes aos iões  $[M+Na]^+$  com intensidade relativa moderada e aos iões  $[2M+Na]^+$ , somente para alguns derivados e com fraca representatividade (Tabela 100).

**Tabela 100** – Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de electrospray de pentadienonas (**83a-m**).

	(83a)	(83b)	(83c)	(83d)	(83e)	(83f)	(83g)	(83h)	(83i)	(83j)	(83l)	(83m)
$[M+H]^+$	77	48	35	15	100	18	22	35	16	21	67	29
$[M+Na]^+$	26	35	25	17	---	27	18	40	21	21	48	38
$[2M+Na]^+$	---	---	---	---	---	7	---	6	---	6	21	11

A principal característica dos espectros de electrospray das (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**) é a presença do padrão isotópico característico dos átomos de bromo no pico correspondente ao ião  $[M+H]^+$  [abundância relativa normalizada dos isótopos deste elemento ( $^{79}\text{Br}$ , 100%;  $^{81}\text{Br}$ , 97,5%)]<sup>161</sup> e que confirma a presença deste átomo nas estruturas em estudo (**80a-d,f,g,i,j,m**).

Identifica-se ainda neste tipo de espectros o pico correspondente ao ião  $[M+Na]^+$ , cujo valor de  $m/z$  varia de composto para composto, com intensidades relativas moderadas e onde se mantém a presença do padrão isotópico do átomo de bromo. Pode-se também referir a presença do pico correspondente ao ião  $[2M+Na]^+$ . Este ião possui dois átomos de bromo pelo que será de esperar uma relação 1:2:1 em relação à presença dos isótopos, respectivamente,  $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br} : ^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$  ou  $^{81}\text{Br}/^{79}\text{Br} : ^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ . Analisando a tabela 101 pode-se verificar a existência desta relação isotópica, confirmando a presença de dois átomos de bromo neste ião.

**Tabela 101** – Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de electrospray de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**).

Comp.	$[M+H]^+$ $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$	$[M+Na]^+$ $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$	$[M+K]^+$ $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$	$[2M+Na]^+$ $(^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}) / (^{79}\text{Br}\leftrightarrow^{81}\text{Br}) / (^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br})$
<b>(80a)</b>	27/26	25/24	---	23/44/22
<b>(80b)</b>	65/66	29/30	---	19/40/15
<b>(80c)</b>	19/20	9/9	4/4	7/15/11
<b>(80d)</b>	97/96	39/40	10/13	50/98/52
<b>(80f)</b>	34/33	13/13	---	13/25/14
<b>(80g)</b>	83/80	28/28	---	51/100/54
<b>(80i)</b>	26/25	13/13	---	15/30/16
<b>(80j)</b>	33/33	8/8	---	18/35/19
<b>(80m)</b>	46/47	16/16	---	19/38/22

# CAPÍTULO 5

## CONSIDERAÇÕES FINAIS





As acetofenonas, benzaldeídos e ácidos cinâmicos utilizados nas diferentes rotas sintéticas foram previamente sujeitos a reacções de alquilação para protecção dos respectivos grupos hidroxilos.

A síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas foi efectuada por dois métodos: partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas obtendo-se derivados benziloxilados e partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas, obtendo-se derivados metoxilados.

A síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas envolve três passos reaccionais. A primeira etapa de transposição do grupo acetilo decorre em meio básico e é possível isolar a mistura tautomérica de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas. Sequidamente, estes compostos sofrem bromação com bromo e ciclização do produto obtido, num único passo. Apenas se efectuou a síntese da 3-bromo-2-metilcromona não substituída em bom rendimento. Os derivados benziloxilados foram obtidos em baixos rendimentos e no caso da 4',6'-dibenziloxi-3-bromo-2-metilcromona não foi possível isolar este derivado, mesmo após várias metodologias adoptadas. A síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas a partir da entretanto sintetizada 3-bromo-2-metilcromona foi efectuada por condensação aldólica com o benzaldeído e o 4-benziloxibenzaldeído, em bons rendimentos. A síntese da (*E*)-3',4'-dibenziloxi-3-bromo-2-estirilcromona foi conseguida mas em rendimentos extremamente baixos provavelmente devido à falta de reactividade do 3,4-dibenziloxibenzaldeído.

A síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas envolve mais dois passos reaccionais, sendo que a primeira etapa de transposição do grupo cinamoílo com formação de compostos dicetónicos ocorre em bons rendimentos. A segunda etapa apenas foi efectuada para alguns derivados e consiste na bromação com um reagente específico, tribrometo de trifenilmetilamónio, e ciclização nas cromonas pretendidas num só passo apresentando rendimentos de moderados a bons, consoante a(s) posição(ões) do(s) substituinte(s) metoxilo.

A síntese de 2,3-diarilxantonas foi efectuada por duas rotas sintéticas:

- partindo da 3-bromo-2-metilcromona que por reacção de Heck com estirenos [catalisada por cloreto de paládio(II)] origina as (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas; estas

por condensação aldólica com o benzaldeído origina as (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas que após ciclização (envolvendo reacções de electrociclização e oxidação) dá origem às 2,3-diarilxantonas;

- partindo de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas que por reacção de Heck com estirenos [catalisada por tetraquistrifenilfosfina de paládio(0)] origina as 2,3-diarilxantonas metoxiladas, em rendimentos moderados. Nesta transformação ocorre uma reacção de Heck seguida de processos de electrociclização e oxidação, num único passo.

Na síntese de 2,3-diarilxantonas é também possível isolar as 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas, intermediários semi-oxidados da xantona final, em rendimentos que variam de acordo com as condições reaccionais.

A oxidação das 2,3-diaril-3,4-di-hidroxantonas em 2,3-diarilxantonas pode ser alcançada usando como oxidantes o cloranil ou a DDQ, sendo que os melhores resultados foram obtidos com o cloranil.

Quando as (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas possuem um grupo 5-metoxilo, é também possível isolar na maioria dos casos, outro produto minoritário da reacção de Heck com estirenos, as 2,3-diaril-8-hidroxixantonas metoxiladas, em rendimentos variáveis consoante as condições experimentais.

A síntese de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas foi efectuada usando como agente desalquilante o tribrometo de boro. O tempo de reacção depende do grupo protector e da posição que ocupa na molécula. Para as benziloxi-2,3-diarilxantonas o tempo de reacção é de 24 horas. Para as metoxi-2,3-diarilxantonas, o tempo de reacção varia, aplicando-se cerca de 1 hora por cada grupo hidroxilo a desproteger, excepto quando existe um grupo 6-metoxilo no núcleo da xantona, em que os tempo de reacção são mais longos.

Todos os novos produtos sintetizados foram exaustivamente caracterizados por ressonância magnética nuclear em que se utilizaram técnicas mono e bidimensionais. Os produtos obtidos foram também caracterizados por espectrometria de massa, medido o seu ponto de fusão e sempre que possível acompanhados de microanálise elementar ou espectrometria de massa de alta resolução.

# CAPÍTULO 6

## PARTE EXPERIMENTAL



## 6.1 Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados

Quando da execução experimental foram tidos em consideração os aspectos anteriormente referidos (Parte I – capítulo 6), no que considera aos reagentes e equipamento utilizados, salvo algumas excepções. Os espectros de massa de impacto electrónico foram obtidos igualmente utilizando o espectrómetro VG Autospec Q e os espectros de massa de electrospray foram obtidos utilizando um espectrómetro Micromass Q-Tof-2 operando com um cone 10 e usando metanol e ácido trifluoroacético para dissolver as amostras. Para os compostos do tipo 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a-m**), pentadienonas (**83a-m**), (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-m**), 2,3-diarilxantonas (**87a-z**), 2,3-diaril-3,4-di-hidroxi-xantonas (**88a-z**), 8-hidroxi-2,3-diarilxantonas (**90o-z**) e 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91b-i**) os pontos de fusão foram efectuados num aparelho do modelo “Griffin”.

## 6.2 Protecção de grupos hidroxilo de acetofenonas

### 6.2.1 Síntese da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona e da 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona

A uma solução de acetofenona (**68b,c**) devidamente substituída (5 g, 33 mmol) em acetona p.a. (100 ml) adicionou-se carbonato de potássio (15 g, 106 mmol), iodeto de potássio (9 g, 53 mmol) e, por fim, o cloreto de benzilo (4,6 ml; 39,6 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante 12 horas. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 20 ml). Verteu-se o filtrado sobre água (100 ml) e gelo (50 g) e acidificou-se a mistura com ácido clorídrico diluído a 10 % até pH 3-4. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido em diclorometano (10 ml), seguindo a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando o diclorometano como eluente. Após evaporação do solvente, o resíduo foi recristalizado em etanol, dando origem às acetofenonas (**69b,c**) pretendidas em bons rendimentos.

**4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona (69b)**; (85%); p.f. = 96-98°C (Lit.<sup>162</sup> 95-98°C);

**2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (69c)**; (87%); p.f. = 109-111°C (Lit.<sup>162</sup> 110-111°C);

### 6.2.2 Síntese da 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona

A uma solução de 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**68d**) (15 g; 89 mmol) em DMF (175 ml), adicionou-se carbonato de potássio (37 g; 267 mmol) e cloreto de benzilo (24 ml; 187 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto, com agitação vigorosa durante cerca de 2 horas. Após este período, filtraram-se os sais inorgânicos lavando-os com DMF (2 x 30 ml). Verteu-se o filtrado sobre água (200 ml) e gelo (100 g) e extraiu-se com éter etílico (5 x 50 ml). Evaporou-se o éter etílico até à secura e dissolveu-se a amostra em diclorometano (15 ml), seguindo-se a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando diclorometano como eluente. Após a evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado selectiva e sucessivamente em hexano, até à separação completa dos dois compostos: 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**69d**) e 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**70d**). Esta cristalização foi possível devido à fraca solubilidade do composto (**70d**) em hexano e a decantações sucessivas do solvente.

**4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona (69d)**; (30 %); p.f. = 102-104°C (Lit.<sup>162</sup> 102-104°C);

**3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona (70d)**; (22%); p.f. = 124-125°C (Lit.<sup>162</sup> 111-122°C);

### 6.2.3 Síntese de 2'-hidroxiacetofenonas metoxiladas

A uma solução de acetofenona (**68a-d**) adequadamente substituída (60 mmol) em acetona (200 ml), adicionou-se excesso de carbonato de potássio (3 mol por cada grupo hidroxilo) e sulfato de dimetilo (1,1 mol por cada grupo hidroxilo a metilar). A mistura reaccional foi mantida em refluxo até se verificar o desaparecimento da acetofenona de partida (máximo de 2 horas). Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 30 ml). O filtrado foi despejado sobre água (200 ml) e gelo (100 ml) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (100 ml) e lavou-se a solução com água (2 x 100 ml). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e recristalizou-se o resíduo em etanol, formando as acetofenonas metoxiladas pretendidas (**69e-g**) em bons rendimentos.

**2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (69e)**; (93 %); p.f. = 47-48°C (Lit.<sup>163</sup> 47-49°C);

**2'-hidroxi-6'-metoxiacetofenona (69f)**; (97 %); p.f. = 55-57°C (Lit.<sup>164</sup> 52-54°C; sublimada Lit.<sup>165</sup> 57-58.5°C);

**2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (69g)**; (77 %); p.f. = 75-76°C (Lit.<sup>164</sup> 77-79°C, Lit.<sup>139</sup> 80-81°C);

## 6.3 Protecção de grupos hidroxilo de benzaldeídos e ácidos cinâmicos

### 6.3.1 Protecção de grupos hidroxilo de benzaldeídos

A uma solução de benzaldeído (**71b,c**) adequadamente substituído (45 mmol) em DMF (50 ml), adicionou-se excesso de carbonato de potássio (3 mol por cada grupo hidroxilo) e cloreto de benzilo (1,2 mol por cada grupo hidroxilo a benzilar). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante cerca de 2 horas, sob atmosfera de azoto. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com DMF (2 x 10 ml). O filtrado foi despejado sobre água (80 ml) e gelo (50 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (20 ml) e lavou-se a solução com água (3 x 20 ml). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e recristalizou-se o resíduo em etanol, formando os benzaldeídos (**72b,c**) pretendidos em bons rendimentos.

**4-benziloxibenzaldeído (72b)**; (95%); p.f. = 66-67°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{14}H_{12}O_2$ ; C, 79,22 %; H, 5,70 %;

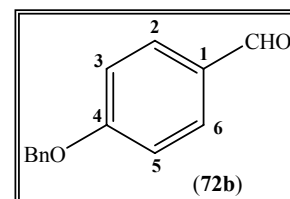
Encontrado: C, 79,38 %; H, 5,70 %

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 5,16 (s, 2H, 4- $OCH_2C_6H_5$ ); 7,09 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,7 Hz); 7,39-7,43 (m, 5H, 4-  $OCH_2C_6H_5$ ); 7,85 (dd, 2H, H-2,6,  $J$  6,8 e 2,0 Hz); 9,89 (s, 1H, CHO);

**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 70,2 (4- $OCH_2C_6H_5$ ); 115,1 (C-3,5); 127,5 (C-2,6

de 4- $OCH_2C_6H_5$ ); 128,3 (C-4 de 4- $OCH_2C_6H_5$ ); 128,7 (C-2,6); 130,1 (C-1); 132,0 (C-3,5 de 4- $OCH_2C_6H_5$ ); 135,9 (C-1 de 4- $OCH_2C_6H_5$ ); 163,7 (C-4); 190,8 (CHO);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 212 ( $M^{+}$ , 12), 92 (12), 91 (100), 77 (3), 65 (21), 63 (5), 51 (5).





**3,4-dibenziloxibenzaldeído (72c)**; (96%); p.f. = 87-88°C;

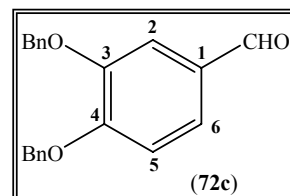
**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{21}H_{18}O_3$ ; C, 79,22 %; H, 5,70 %;

Encontrado: C, 79,25 %; H, 5,63 %

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 5,20 e 5,24 (2s, 4H, 3,4- $OCH_2C_6H_5$ ); 7,00 (d, 1H, H-2,  $J$  8,2 Hz); 7,33-7,48 (m, 12H, H-5,6 e 3,4- $OCH_2C_6H_5$ ); 9,79 (s, 1H, CHO);

**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 70,7 e 70,8 (3,4- $OCH_2C_6H_5$ ); 112,1 e 112,9 (C-5,6); 126,7 (C-2); 127,0 e 127,2 (C-2,6 de 3,4- $OCH_2C_6H_5$ ); 127,9 e 128,0 (C-4 de 3,4- $OCH_2C_6H_5$ ); 128,5 e 128,6 (C-3,5 de 3,4- $OCH_2C_6H_5$ ); 130,2 (C-1); 136,1 e 136,4 (C-1 de 3,4- $OCH_2C_6H_5$ ); 149,1 (C-3), 154,1 (C-4); 190,8 (CHO);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 318 ( $M^{+}$ , 16), 227 (20), 181 (11), 92 (15), 91 (100), 65 (16), 51 (4).



## 6.3.2 Protecção de grupos hidroxilo de ácidos cinâmicos

### 6.3.2.1 Metilação de ácidos hidroxicinâmicos

A uma solução de ácido cinâmico (**73b,c**) adequadamente substituído (60 mmol) em acetona (200 ml), adicionou-se excesso de carbonato de potássio (3 mol por cada grupo hidroxilo) e sulfato de dimetilo (1,2 mmol por cada grupo hidroxilo a metilar). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante cerca de uma noite, sob atmosfera de azoto. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 30 ml). O filtrado foi despejado sobre água (200 ml) e gelo (100 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (100 ml) e lavou-se a solução com água (2 x 100 ml). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e recristalizou-se o resíduo em etanol, formando os cinamatos de metilo (**74b,c**) pretendidos em bons rendimentos.

### 6.3.2.2 Hidrólise de metoxicinamatos de metilo

A uma solução de cinamatos de metilo (60 mmol) em metanol (200 ml), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (17 g em 40 ml de água). Deixou-se a mistura em refluxo durante cerca de 2 horas sob atmosfera de azoto. De seguida verteu-se a mistura sobre água (200 ml) e gelo (100 g) e acidificou-se o meio reaccional com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (100 ml) e lavado com água (2 x 100 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado até à secura. O resíduo foi cristalizado em etanol, dando origem aos ácidos cinâmicos pretendidos (**75b,c**) em bons rendimentos.

ácido 4-metoxicinâmico (**75b**); (80 %), p.f. 161-163°C; (Lit.<sup>166</sup> 170-173°C);

ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**75b**); (85 %), p.f. 175-177°C; (Lit.<sup>167</sup> 181-183°C);

## 6.4 Síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas

### 6.4.1 Partindo de 2'-acetiloxiacetofenonas

#### 6.4.1.1 Síntese de 2'-acetiloxiacetofenonas

A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona (**68a-d**) adequadamente substituída (20 mmol) em piridina seca (50 ml), adicionou-se cloreto de acetilo (2,8 ml, 40 mmol). A mistura reaccional foi mantida em agitação, à temperatura ambiente durante cerca de 12 horas. Após este período verteu-se sobre água (80 ml) e gelo (50 g) e acidificou-se com HCl diluído até pH 4. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido em diclorometano (20 ml), seguindo a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol obtendo-se as 2'-acetiloxiacetofenonas pretendidas (**76a-d**) em bons rendimentos.

**2'-acetiloxiacetofenona (76a);** (94 %); p.f. = 83-85°C;

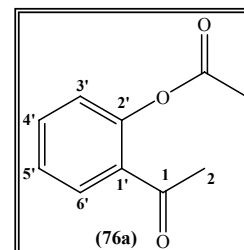
**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>; C, 67,41 %; H, 5,66 %;

Encontrado: C, 67,36 %; H, 5,90 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,35 (s, 3H, 2'-OCOCH<sub>3</sub>); 2,56 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 7,12 (dd, 1H, H-3', *J* 7,9 e 1,1 Hz); 7,33 (ddd, 1H, H-5', *J* 7,7; 7,6 e 1,1 Hz); 7,54 (ddd, 1H, H-4', *J* 7,9; 7,6 e 1,7 Hz); 7,82 (dd, 1H, H-6', *J* 7,7 e 1,7 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 21,2 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 29,3 (2-CH<sub>3</sub>); 123,8 (C-3'); 126,0 (C-5'); 130,3 (C-6'); 130,6 (C-1'); 133,4 (C-4'); 149,0 (C-2'); 169,5 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 197,6 (C-1);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 178 (M<sup>+</sup>, 4), 136 (65), 121 (100), 107 (4), 93 (8), 92 (9), 77 (7), 65 (11), 63 (8), 51 (4).



**2'-acetiloxi-4'-benziloxiacetofenona (76b);** (97 %); p.f. = 107-109°C;

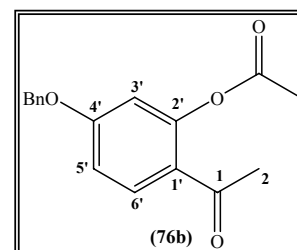
**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 71,82 %; H, 5,67 %;

Encontrado: C, 71,77 %; H, 5,97 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,36 (s, 3H, 2'-OCOCH<sub>3</sub>); 2,52 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 5,10 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,70 (d, 1H, H-3', *J* 2,5 Hz); 6,89 (dd, 1H, H-5', *J* 8,8 e 2,5 Hz); 7,35-7,42 (m, 5H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,84 (d, 1H, H-6', *J* 8,8 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 21,2 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 29,0 (2-CH<sub>3</sub>); 70,4 (4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 110,2 (C-3'); 112,3 (C-5'); 123,1 (C-1'); 127,5 (C-2,6 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,4 (C-4 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,7 (C-3,5 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 132,6 (C-6'); 135,7 (C-1 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 151,3 (C-2'); 162,8 (C-4'); 169,5 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 195,7 (C-1);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 284 (M<sup>+</sup>, 8), 242 (31), 227 (3), 137 (2), 92 (12), 91 (100), 77 (2), 65 (14), 51 (3).

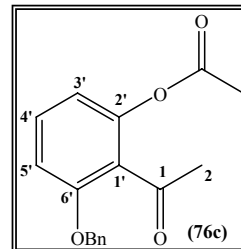


**2'-acetiloxi-6'-benziloxiacetofenona (76c);** (97 %); p.f. = 65-66°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 71,82 %; H, 5,67 %;

Encontrado: C, 71,51 %; H, 5,69 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,24 (s, 3H, 2'-OCOCH<sub>3</sub>); 2,50 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 5,11 (s, 2H, 6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,72 (d, 1H, H-3', *J* 8,3 Hz); 6,88 (d, 1H, H-5', *J* 8,3 Hz); 7,33 (t, 1H, H-4', *J* 8,3 Hz); 7,37-7,39 (m, 5H, 6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 20,9 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 31,8 (2-CH<sub>3</sub>); 70,9 (6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 110,1 (C-5'); 115,5 (C-3'); 124,5 (C-1'); 127,4 (C-2,6 de 6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,2 (C-4 de 6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,7 (C-3,5 de 6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 131,1 (C-4'); 136,0 (C-1 de 6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 147,8 (C-2'); 156,7 (C-6'); 169,4 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 200,6 (C-1);

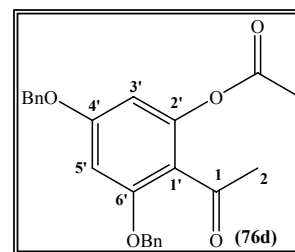
**EM/EI m/z (int. rel.):** 284 (M<sup>+</sup>•, 31), 242 (54), 224 (66), 200 (28), 179 (24), 137 (13), 91 (100), 65 (40).

**2'-acetiloxi-4',6'-dibenziloxiacetofenona (76d);** (98 %); p.f. = 90-91°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; C, 73,83 %; H, 5,68 %;

Encontrado: C, 73,86 %; H, 5,77 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,25 (s, 3H, 2'-OCOCH<sub>3</sub>); 2,47 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 5,02 e 5,06 (2s, 4H, 4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,33 (d, 1H, H-3', *J* 2,2 Hz); 6,51 (d, 1H, H-5', *J* 2,2 Hz); 7,36-7,40 (m, 10H, 4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 20,9 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 32,1 (2-CH<sub>3</sub>); 70,4 e 70,9 (4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 98,3 (C-5'); 101,3 (C-3'); 117,3 (C-1'); 127,5 e 127,6 (C-2,6 de 4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,28 e 128,32 (C-4 de 4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,7 (C-3,5 de 4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 135,7 e 135,8 (C-1 de 4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 149,7 (C-2'); 158,4 (C-6'); 161,3 (C-4'); 169,5 (2'-OCOCH<sub>3</sub>); 199,3 (C-1);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 390 (M<sup>+</sup>•, 14), 375 (2), 348 (8), 330 (4), 306 (6), 285 (3), 257 (6), 215 (5), 181 (12), 180 (9), 131 (1), 92 (14), 91 (100), 65 (8).

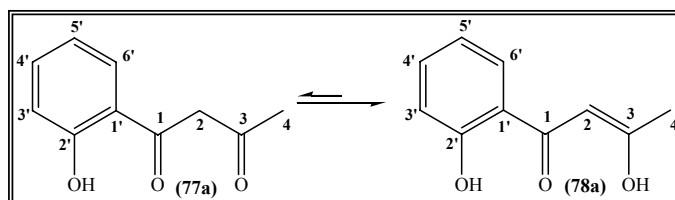
### 6.4.1.2 Síntese de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas

A uma solução de 2'-acetiloxiacetofenona (**76a-d**) adequadamente substituída (20 mmol) em THF seco (60 ml) adicionou-se hidreto de sódio (720 mg, 30 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto, a 80°C, durante cerca de 1 hora. Verteu-se a mistura sobre água (70 ml) e gelo (50 g) e acidificando ligeiramente a solução com HCl diluído até pH 5-6. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido em diclorometano (10 ml), seguindo a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol e obtiveram-se os respectivos produtos (**77a-d** / **78a-d**) em bons rendimentos.

**1-(2-hidroxifenil)-1,3-butanodiona (77a) / 3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2-butenona (78a)**; (66 %); p.f. = 94-96°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>; C, 67,41%; H, 5,66%;

Encontrado: C, 67,38%; H, 5,73%



Tautómero (**77a**)

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,32 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 4,11 (s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>); 11,95 (s, 1H, 2'-OH);

Tautómero (**78a**)

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,15 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 6,88 (ddd, 1H, H-5', *J* 7,8; 7,7 e 1,1 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-3', *J* 8,1 e 1,1 Hz); 7,44 (ddd, 1H, H-4', *J* 8,1; 7,7 e 1,6 Hz); 7,64 (dd, 1H, H-6', *J* 7,8 e 1,6 Hz); 12,08 (s, 1H, 2'-OH); 14,98 (s, 1H, 3-OH);

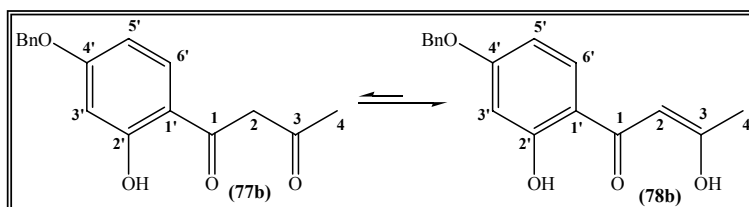
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 22,7 (4-CH<sub>3</sub>); 95,4 (C-2); 118,7 (C-3'); 119,0 (C-5'); 119,3 (C-1'); 128,5 (C-6'); 135,7 (C-4'); 162,5 (C-2'); 182,9 (C-3); 195,4 (C-1);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 178 (M<sup>+</sup>, 8), 163 (20), 160 (15), 121 (100), 120 (9), 92 (8).

**1-(4-benziloxi-2-hidroxifenil)-1,3-butanodiona (77b) / 1-(4-benziloxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenona (78b);** (60 %); p.f. = 111-113°C

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 71,82 %; H, 5,67 %;

Encontrado: C, 71,93 %; H, 5,91 %;



Tautômero (77b)

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,30 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 4,01 (s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>); 5,09 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 12,42 (s, 1H, 2'-OH);

Tautômero (78b)

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,11 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 5,08 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,04 (s, 1H, H-2); 6,48-6,52 (m, 2H, H-3',5'); 7,32-7,41 (m, 5H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,55 (d, 1H, H-6', J 9,7 Hz); 12,54 (s, 1H, 2'-OH); 14,81 (s, 1H, 3-OH);

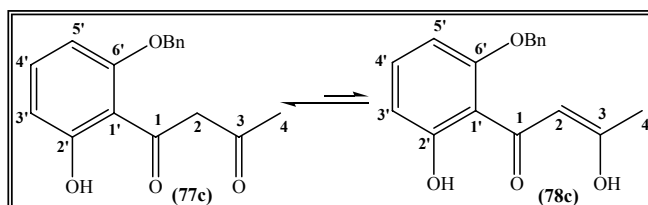
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 22,6 (4-CH<sub>3</sub>); 70,1 (4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 94,9 (C-2); 102,2 (C-3'); 108,3 (C-5'); 112,1 (C-1'); 127,5 (C-2,6 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,3 (C-4 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,7 (C-3,5 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 130,1 (C-6'); 135,9 (C-1 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 164,8 (C-4'); 165,2 (C-2'); 181,2 (C-3); 194,2 (C-1);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 284 (M<sup>+</sup>•, 30), 269 (3), 242 (3), 226 (6), 137 (3), 92 (14), 91 (100), 65 (12).

**1-(6-benziloxi-2-hidroxifenil)-1,3-butanodiona (77c) / 1-(6-benziloxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenona (78c);** (62 %); p.f. = 95-97°C

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 71,82 %; H, 5,67 %;

Encontrado: C, 71,94 %; H, 5,96 %;



Tautômero (77c)

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 1,70 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ); 4,03 (s, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,06 (s, 2H, 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,45 (dd, 1H, H-3',  $J$  8,4 e 1,0 Hz); 6,62 (dd, 1H, H-5',  $J$  8,4 e 1,0 Hz); 7,36 (t, 1H, H-4',  $J$  8,4 Hz); 7,40-7,46 (m, 5H, 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 13,08 (s, 1H, 2'- $\text{OH}$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 29,6 (4- $\text{CH}_3$ ); 59,6 (C-2); 71,4 (6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 102,1 (C-5'); 111,2 (C-1'); 111,3 (C-3'); 128,6 (C-2,6 de 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,9 (C-4 de 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129,0 (C-3,5 de 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 135,2 (C-4'); 136,8 (C-1 de 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 160,0 (C-2'); 165,1 (C-6'); 200,6 (C-3); 202,4 (C-1);

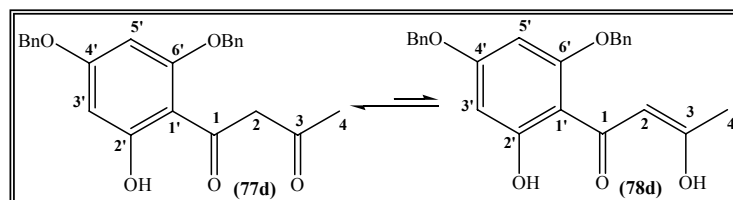
Tautômero (78c)

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 1,60 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ); 5,12 (s, 2H, 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,68 (s, 1H, H-2); 12,58 (s, 1H, 2'- $\text{OH}$ ); 15,15 (s, 1H, 3- $\text{OH}$ );

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 284 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 9), 269 (9); 241 (4), 223 (2), 200 (4), 177 (5), 147 (2), 137 (7), 121 (1), 108 (4), 92 (12), 91 (100), 65 (15).

**1-(4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil)-1,3-butanodiona (77d) / 1-(4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-butenona (78d);** (22 %); Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6$  [ $\text{M}^{+}$ ]: calculado, 390,1467; encontrado 390,1454.



Tautômero (77d)

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 1,65 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ); 3,95 (s, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,03 (s, 4H, 4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,06 (d, 1H, H-3',  $J$  2,3 Hz); 6,16 (d, 1H, H-5',  $J$  2,3 Hz); 7,35-7,43 (m, 10H, 4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 13,80 (s, 1H, 2'- $\text{OH}$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 29,4 (4- $\text{CH}_3$ ); 58,9 (2- $\text{CH}_2$ ); 70,2 e 71,2 (4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 92,4 (C-5'); 94,8 (C-3'); 106,1 (C-1'); 127,5 (C-2,6 de 4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,3 (C-4 de 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,6 e 128,7 (C-3,5 de 4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,9 (C-4 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 135,0 e 135,6 (C-1 de 4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 161,3 (C-2'); 165,6 (C-6'); 167,9 (C-4'); 198,3 (C-3); 202,7 (C-1);

Tautômero (**78d**)

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 1,86 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ); 4,96 (s, 4H, 4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,62 (s, 1H, H-2); 13,46 (s, 1H, 2'-OH); 14,94 (s, 1H, 3-OH);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 390 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 11), 372 (9), 283 (11), 215 (5), 181 (7), 92 (14), 91 (100), 65 (10).

### 6.4.1.3 Síntese de 3-bromo-2-metilcromonas

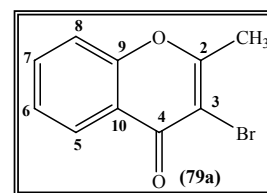
A uma solução de 1,3-butanodiona (**77a-d**) / 3-hidroxi-2-butenona (**78a-d**) apropriadamente substituída (10 mmol) em etanol (20 ml) foi adicionada gradualmente uma solução de bromo (1,7 ml; 11 mmol) em etanol (5 ml) por um período de 15 minutos e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por mais 2 horas. Após este período adicionou-se ácido clorídrico concentrado (1 ml) e a mistura foi refluxada por 2 horas. Após arrefecimento e diluição com água (50 ml), manteve esta mistura em agitação vigorosa durante cerca de 30 minutos e o sólido então obtido (**79a-d**) foi recolhido e recristalizado em éter de petróleo.

**3-bromo-2-metilcromona (79a);** (87 %); p.f. = 101-103°C (Lit.<sup>146</sup> 119°C);

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 2,66 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ); 7,39-7,45 (m, 2H, H-6 e H-8); 7,68 (dt, 1H, H-7,  $J$  7,8 e 1,6 Hz); 8,22 (dd, 1H, H-5,  $J$  8,0 e 1,6 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 21,6 (2- $\text{CH}_3$ ); 109,6 (C-3); 117,5 (C-8); 121,7 (C-10); 125,4 (C-6); 126,2 (C-5); 133,8 (C-7); 155,2 (C-9); 163,9 (C-2); 172,2 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 240 ( $\text{M}^{+\bullet}$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 99), 238 ( $\text{M}^{+\bullet}$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 100), 212 (11), 210 (11), 194 (22), 181 (3), 168 (6), 159 (37), 131 (38), 120 (53), 103 (19), 92 (43), 85 (33), 83 (50), 77 (25), 63 (21), 51 (15).





**7-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (79b);** (23 %); p.f. = 119-121°C;

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrO<sub>3</sub> [M<sup>++</sup>]: calculado, 344,0048; encontrado 344,0046.

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub><sup>81</sup>BrO<sub>3</sub> [M<sup>++</sup>]: calculado, 346,0028; encontrado 346,0014.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,58 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 5,13 (s, 2H, 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

6,89 (d, 1H, H-8, *J* 2,5 Hz); 6,96 (dd, 1H, H-6, *J* 8,9 e 2,5 Hz);

7,35-7,45 (m, 5H, H-2', 3', 4', 5', 6'); 7,56 (d, 1H, H-5, *J* 8,9 Hz);

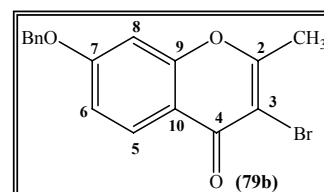
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 19,5 (2-CH<sub>3</sub>); 70,5 (7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 101,7 (C-8);

109,7 (C-3); 113,5 (C-10); 113,6 (C-6); 126,0 (C-5); 127,0 (C-2,6 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,4

(C-4 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,8 (C-3,5 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 135,6 (C-1 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 151,1

(C-9); 153,4 (C-2); 157,3 (C-7); 161,7 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 346 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 11), 344 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 11), 92 (5), 91 (100), 65 (6).



**5-benziloxi-3-bromo-2-metilcromona (79c);** (24 %); p.f. = 115-117°C;

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrO<sub>3</sub> [M<sup>++</sup>]: calculado, 344,0048; encontrado 344,0055.

**EMAR (EI):** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub><sup>81</sup>BrO<sub>3</sub> [M<sup>++</sup>]: calculado, 346,0028; encontrado 346,0036.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,60 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 5,25 (s, 2H, 5-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,87

(dd, 1H, H-6, *J* 8,3 e 0,8 Hz); 7,00 (dd, 1H, H-8, *J* 8,3 e 0,8 Hz);

7,27-7,33 (m, 1H, H-4'); 7,37-7,43 (m, 2H, H-3', 5'); 7,52 (t, 1H, H-

7, *J* 8,3 Hz); 7,63 (dd, 2H, H-2', 6', *J* 8,3 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 21,3 (2-CH<sub>3</sub>); 70,8 (5-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 108,2 (C-6); 109,8 (C-8); 111,2 (C-3);

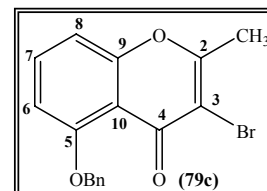
113,0 (C-10); 126,6 (C-2,6 de 5-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,6 (C-4 de 5-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,6 (C-3,5

de 5-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 133,7 (C-7); 136,2 (C-1 de 5-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 157,3 (C-9); 158,4 (C-5);

161,7 (C-2); 171,2 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 346 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 30), 344 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 30), 328 (4), 326 (4), 267 (5),

265 (5), 240 (23), 238 (23), 159 (5), 107 (6), 92 (16), 91 (100), 65 (18), 63 (6), 51 (5).



#### 6.4.1.4 Síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas

Sódio metálico (0,4 g; 16,7 mmol) foi gradualmente adicionado a metanol recentemente destilado (20 ml) e a mistura foi agitada até atingir a temperatura ambiente. 3-Bromo-2-metilcromona (**79a**) (1 g; 4,2 mmol) e o benzaldeído apropriado (**72a-c**) (5,0 mmol) foram adicionados e a mistura reaccional foi mantida à temperatura ambiente durante 48 horas. Após este período, a solução foi colocada sobre água (50 ml) e gelo (30 g) e o pH foi ajustada a 4 com ácido clorídrico comercial. O sólido amarelo foi removido por filtração, dissolvido em diclorometano (15 ml) e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando o diclorometano como eluente. O solvente foi evaporado à secura e o resíduo foi recristalizado em etanol para dar origem às (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a,b<sub>0</sub>**), em bons rendimentos. A (*E*)-3',4'-dibenbiloxi-3-bromo-2-estirilcromona (**80c<sub>0</sub>**) foi isolada em quantidade vestigial e observou-se a sua degradação em solução de clorofórmio deuterado, pelo que se apresenta somente a caracteização por RMN de <sup>1</sup>H.

**(*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (80a);** (87 %); p.f. = 167-169°C

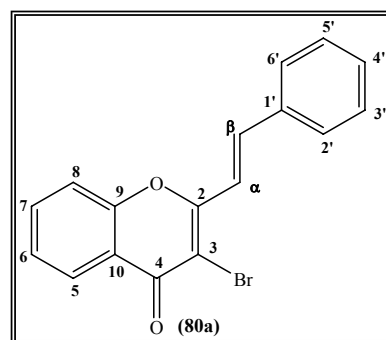
**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>; C, 62,41 %; H, 3,39 %;

Encontrado: C, 62,49%; H, 3,42%

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 7,40-7,49 (m, 4H, H-6 e H-3',4',5'); 7,51 (d, 1H, H-α, *J* 16,0 Hz); 7,56 (d, 1H, H-8, *J* 7,9 Hz); 7,64-7,67 (m, 2H, H-2',6'); 7,72 (dt, 1H, H-7, *J* 7,9 e 1,7 Hz); 7,73 (d, 1H, H-β, *J* 16,0 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-5, *J* 8,0 e 1,7 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 109,8 (C-3); 117,5 (C-8); 119,2 (C-α); 122,1 (C-10); 125,4 (C-6); 126,4 (C-5); 128,1 (C-2',6'); 129,1 (C-3',5'); 130,3 (C-4'); 134,1 (C-7); 134,9 (C-1'); 139,6 (C-β); 154,9 (C-9); 158,4 (C-2); 172,8 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 328 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 22), 326 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 22), 282 (10), 247 (100), 218 (12), 191 (11), 189 (12), 165 (4), 127 (24), 109 (7), 101 (3), 92 (10), 77 (9), 63 (6), 51 (4).

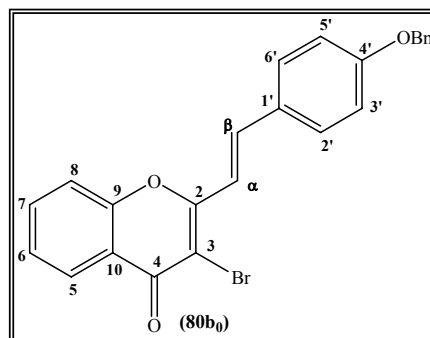


**(E)-4'-benziloxi-3-bromo-2-estirilcromona (80b<sub>0</sub>)**; (68 %); p.f. = 176-178°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub>; C, 66,53 %; H, 3,95 %;

Encontrado: C, 66,48 %; H, 4,27 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 5,09 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,99 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 7,30 (d, 1H, H-α, *J* 15,8 Hz); 7,34-7,45 (m, 6H, H-6 e 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,50 (d, 1H, H-8, *J* 7,8 Hz); 7,56 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,62 (d, 1H, H-β, *J* 15,8 Hz); 7,67 (dt, 1H, H-7, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,19 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9 e 1,6 Hz);



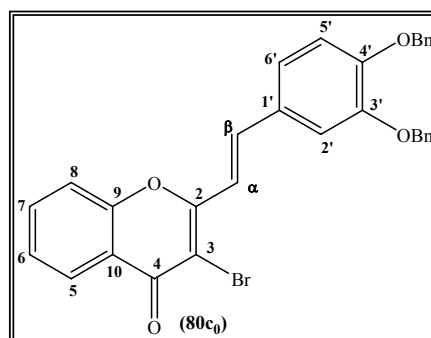
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 70,0 (4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 108,9 (C-3); 115,3

(C-3',5'); 116,7 (C-α); 117,4 (C-8); 122,0 (C-10); 125,2 (C-6); 126,2 (C-5); 127,4 (C-2,6 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,8 (C-1'); 128,1 (C-4 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,6 (C-3,5 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 129,7 (C-2',6'); 133,8 (C-7); 136,3 (C-1 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 139,2 (C-β); 154,7 (C-9); 158,7 (C-2); 160,6 (C-4'); 172,6 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 434 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 14), 432 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 14), 388 (8), 234 (7), 205 (8), 92 (15), 91 (100), 65 (9).

**(E)-3',4'-dibenziloxi-3-bromo-2-estirilcromona (80c<sub>0</sub>)**; (6 %);

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 5,23 e 5,25 (2s, 4H, 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,19 (dd, 1H, H-6', *J* 8,4 e 2,0 Hz); 7,23-7,56 (m, 14H, H-6, H-8, H-α, H-2' e H-2,3,4,5,6 de 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,60 (d, 1H, H-β, *J* 16,0 Hz); 7,70 (dt, 1H, H-7, *J* 7,8 e 1,7 Hz); 8,24 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9 e 1,7 Hz);



## 6.4.2 Partindo de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

### 6.4.2.1 Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

#### 6.4.2.1.1 Utilizando o cloreto de cinamoílo

Adicionou-se cloreto de cinamoílo (1,9 g; 11,4 mmol) a uma solução de acetofenona devidamente substituída (**69a,e-g**) (5,7 mmol) em piridina seca (150 ml). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, durante cerca de 2 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (200 ml) e gelo (100 g) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Deixou-se esta mistura em agitação vigorosa durante 15 minutos e o precipitado então formado foi filtrado, dissolveu-se em clorofórmio (100 ml) e lavou-se bem com água (3 x 100 ml). Evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, usando o diclorometano como eluente. Por fim, evaporou-se o solvente até à secura e recristalizou-se em etanol, tendo-se obtido as 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**82a,d,g,j**) em bons rendimentos.

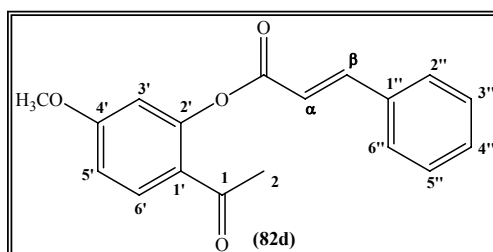
**2'-cinamoíloxiacetofenona (82a)**; (97 %); p.f. = 68-70°C; (Lit.<sup>144</sup> 68-69°C);

**2'-cinamoíloxi-4'-metoxiacetofenona (82d)**; (87 %); p.f. = 97-99°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 72,96 %; H, 5,44 %;

Encontrado: C, 72,84 %, H, 5,57 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,53 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,69 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,0 Hz); 6,69 (d, 1H, H-3', *J* 2,5 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-5', *J* 8,8 e 2,5 Hz); 7,42-7,44 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,59-7,62 (m, 2H, H-2'',6''); 7,88 (d, 1H, H-6', *J* 8,8 Hz); 7,91 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,0 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 29,5 (2-CH<sub>3</sub>); 55,7 (4'-OCH<sub>3</sub>); 109,1 (C-3'); 111,9 (C-5'); 116,8 (C- $\alpha$ ); 123,5 (C-1'); 128,4 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 130,8 (C-4''); 132,3 (C-6''); 134,0 (C-1''); 147,3 (C- $\beta$ ); 151,4 (C-2'); 163,7 (C-4'); 165,1 (C=O); 195,8 (C-1);

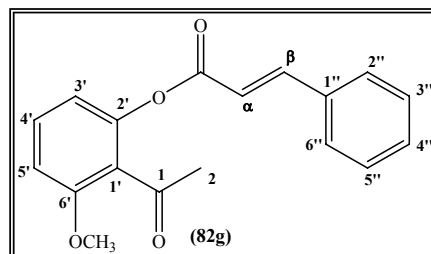
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 297 ([M+H]<sup>+</sup>, 8); 319 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100); 335 ([M+K]<sup>+</sup>, 13); 615 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 43).

**2'-cinamoíloxi-6'-metoxiacetofenona (82g)**; (85 %); p.f. = 101-102°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 72,96 %; H, 5,44 %;

Encontrado: C, 73,36 %; H, 5,47 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,52 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 6,58 (d, 1H, H-α, *J* 16,0 Hz); 6,81 (dd, 1H, H-3', *J* 8,3 e 0,7 Hz); 6,85 (d, 1H, H-5', *J* 8,3 Hz); 7,38 (t, 1H, H-4', *J* 8,3 Hz); 7,40-7,42 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,55-7,58 (m, 2H, H-2'',6''); 7,83 (d, 1H, H-β, *J* 16,0 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 31,7 (2-CH<sub>3</sub>); 55,9 (6'-OCH<sub>3</sub>); 108,6 (C-5'); 115,1 (C-3'); 116,6 (C-α); 124,5 (C-1'); 128,4 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 130,8 (C-4''); 130,9 (C-4'); 134,0 (C-1''); 147,2 (C-β); 147,6 (C-2'); 157,3 (C-6'); 165,1 (C=O); 200,7 (C-1);

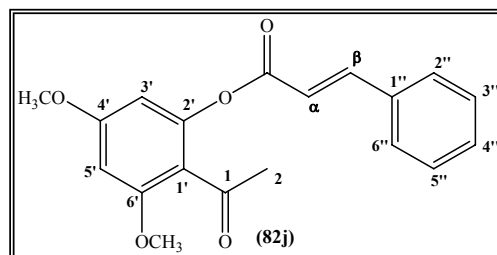
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 297 ([M+H]<sup>+</sup>, 6); 319 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100); 335 ([M+K]<sup>+</sup>, 16); 615 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 89).

**2'-cinamoíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (82j)**; (94 %); p.f. = 97-98°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; C, 69,93 %; H, 5,56 %;

Encontrado: C, 69,81 %; H, 5,62 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,49 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 6,31 (d, 1H, H-3', *J* 2,2 Hz); 6,39 (d, 1H, H-5', *J* 2,2 Hz); 6,59 (d, 1H, H-α, *J* 16,0 Hz); 7,40-7,42 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,56-7,59 (m, 2H, H-2'',6''); 7,83 (d, 1H, H-β, *J* 16,0 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 31,9 (2-CH<sub>3</sub>); 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (6'-OCH<sub>3</sub>); 96,5 (C-5'); 99,9 (C-3'); 116,7 (C-α); 117,3 (C-1'); 128,4 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 130,7 (C-4''); 134,0 (C-1''); 147,1 (C-β); 149,5 (C-2'); 159,1 (C-6'); 162,2 (C-4'); 165,2 (C=O); 199,5 (C-1);

**EM/ESI m/z (int. rel.):** 327 ([M+H]<sup>+</sup>, 14); 349 ([M+Na]<sup>+</sup>, 73); 365 ([M+K]<sup>+</sup>, 12); 675 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 100).

### 6.4.2.1.2 Utilizando os ácidos cinâmicos

A uma solução de acetofenona (**69a,e-g**) devidamente substituída (15,3 mmol) em piridina seca (100 ml), adicionou-se o ácido cinâmico adequado (16,8 mmol). De seguida, adicionou-se cloreto de fosforilo (4,2 ml; 45,9 mmol) e a mistura reaccional foi deixada com agitação, à temperatura de 60°C durante 2 horas. Após este período, colocou-se a mistura reaccional em água (100 ml) e gelo (50 g) e ajustou-se o pH (inferior a 4) com ácido clorídrico diluído. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (100 ml) e lavado bem com água (3 x 100 ml). Evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3). Após a evaporação do solvente, o resíduo foi recristalizado em etanol, fornecendo as acetofenonas monocinamoiladas (**82b,c,e,f,h,i,l,m**) em bons rendimentos.

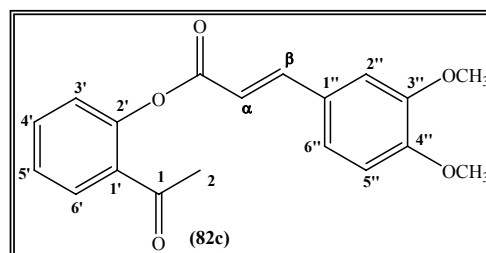
**2'-(4-metoxicinamoíloxi)acetofenona (82b)**; (52 %); p.f. = 104-106°C; (Lit.<sup>144</sup> 103-105°C);

**2'-(3,4-dimetoxicinamoíloxi)acetofenona (82c)**; (70 %); p.f. = 97-99°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; C, 69,93 %; H, 5,56 %

Encontrado: C, 69,56 %; H, 5,69 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,58 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 6H, 3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,55 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,0 Hz); 6,90 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,3 Hz); 7,13 (d, 1H, H-2'',  $J$  1,9 Hz); 7,18 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,3 e 1,9 Hz); 7,19 (dd, 1H, H-3',  $J$  7,9 e 1,2 Hz); 7,35 (dt, 1H, H-5',  $J$  7,9 e 1,2 Hz); 7,57 (dt, 1H, H-4',  $J$  7,9 e 1,7 Hz); 7,85 (dd, 1H, H-6',  $J$  7,9 e 1,7 Hz); 7,85 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,0 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 29,8 (2-CH<sub>3</sub>); 55,9 e 56,0 (3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 109,6 (C-2''); 110,9 (C-5''); 114,2 (C- $\alpha$ ); 123,3 (C-6''); 123,8 (C-3''); 126,0 (C-5'); 126,9 (C-1''); 130,1 (C-6'); 131,4 (C-1'); 133,3 (C-4'); 147,3 (C- $\beta$ ); 149,2 (C-2' e C-3''); 151,6 (C-4''); 165,5 (C=O); 197,9 (C-1);

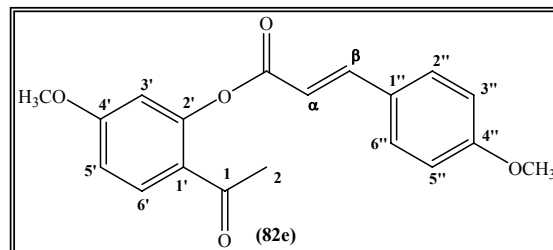
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 349 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100); 365 ([M+K]<sup>+</sup>, 17); 675 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 86).

**4'-metoxi-2'-(4-metoxicinamoíloxi)acetofenona (82e);** (62 %); p.f. = 120-121°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; C, 69,93 %; H, 5,56 %;

Encontrado: C, 69,75 %; H, 5,69 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,53 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 6, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,55 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,0 Hz); 6,68 (d, 1H, H-3', *J* 2,5 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-5', *J* 8,8 e 2,5 Hz); 6,94 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,8 Hz); 7,56 (d, 1H, H-2'',6'' *J* 8,8 Hz); 7,86 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,0 Hz); 7,87 (d, 1H, H-6', *J* 8,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 29,6 (2-CH<sub>3</sub>); 55,4 e 55,7 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 109,1 (C-3'); 111,8 (C-5'); 114,1 (C- $\alpha$ ); 114,4 (C-3'',5''); 123,7 (C-1'); 126,8 (C-1''); 130,2 (C-2'',6''); 132,2 (C-6'); 147,1 (C- $\beta$ ); 151,5 (C-2'); 161,8 (C-4''); 163,6 (C-4'); 165,5 (C=O); 195,9 (C-1);

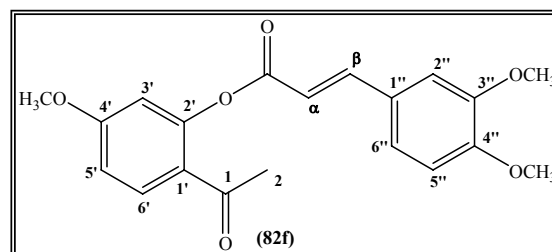
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 327 ([M+H]<sup>+</sup>, 5); 349 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100); 365 ([M+K]<sup>+</sup>, 16); 675 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 93).

**4'-metoxi-2'-(3,4-dimetoxicinamoíloxi)acetofenona (82f);** (67 %); p.f. = 142-143°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; C, 67,41 %; H, 5,66 %;

Encontrado: C, 67,32 %; H, 5,94 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,53 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 6H, 3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,56 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 15,9 Hz); 6,68 (d, 1H, H-3', *J* 2,5 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-5', *J* 8,8 e 2,5 Hz); 6,90 (d, 1H, H-5'', *J* 8,3 Hz); 7,13 (d, 1H, H-2'', *J* 1,9 Hz); 7,18 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,3 e 1,9 Hz); 7,85 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 15,9 Hz); 7,88 (d, 1H, H-6', *J* 8,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 29,6 (2-CH<sub>3</sub>); 55,7 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,9 e 56,0 (3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 109,1 (C-3'); 109,7 (C-2''); 110,9 (C-5''); 111,8 (C-5'); 114,4 (C- $\alpha$ ); 123,3 (C-6''); 123,6 (C-1'); 127,0 (C-1''); 132,3 (C-6'); 147,3 (C- $\beta$ ); 149,2 (C-3''); 151,50 e 151,54 (C-2' e C-4''); 163,7 (C-4'); 165,4 (C=O); 195,9 (C-1);

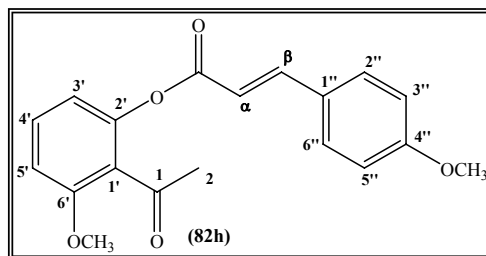
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 379 ([M+Na]<sup>+</sup>, 92); 395 ([M+K]<sup>+</sup>, 15); 735 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 100); 751 ([2M+K]<sup>+</sup>, 4); 1091 ([3M+Na]<sup>+</sup>, 4).

**6'-metoxi-2'-(4-metoxicinamoíloxi)acetofenona (82h);** (53 %); p.f. = 140-142°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; 69,93 %; H, 5,56 %;

Encontrado: C, 69,69 %; H, 5,34 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,50 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 6,44 (d, 1H, H-α, *J* 15,9 Hz); 6,80 (d, 1H, H-3', *J* 8,3 Hz); 6,84 (d, 1H, H-5', *J* 8,3 Hz); 6,92 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,6 Hz); 7,37 (t, 1H, H-4', *J* 8,3 Hz); 7,52 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,6 Hz); 7,79 (d, 1H, H-β, *J* 15,9 Hz);



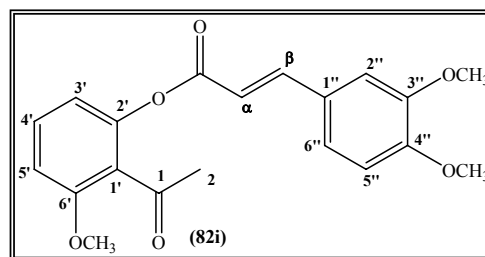
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 31,7 (2-CH<sub>3</sub>); 55,4 (4''-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (6'-OCH<sub>3</sub>); 108,5 (C-5'); 113,9 (C-α); 114,4 (C-3'',5''); 115,2 (C-3'); 124,6 (C-1'); 126,8 (C-1''); 130,2 (C-2'',6''); 130,9 (C-4'); 146,9 (C-β); 147,7 (C-2'); 157,3 (C-6'); 161,8 (C-4''); 165,4 (C=O); 200,9 (C-1);  
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 327 ([M+H]<sup>+</sup>, 3); 349 ([M+Na]<sup>+</sup>, 68); 365 ([M+K]<sup>+</sup>, 18); 675 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 100).

**6'-metoxi-2'-(3,4-dimetoxicinamoíloxi)acetofenona (82i);** (64 %); p.f. = 86-88°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; 67,41 %; H, 5,66 %;

Encontrado: C, 67,55 %; H, 5,74 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,52 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 3,93 e 3,94 (2s, 6H, 3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,45 (d, 1H, H-α, *J* 15,8 Hz); 6,81 (dd, 1H, H-3', *J* 8,3 e 0,7 Hz); 6,85 (d, 1H, H-5', *J* 8,4 Hz); 6,89 (d, 1H, H-5'', *J* 8,3 Hz); 7,10 (d, 1H, H-2'', *J* 2,0 Hz); 7,15 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,3 e 2,0 Hz); 7,38 (dd, 1H, H-4', *J* 8,4 e 8,3 Hz); 7,78 (d, 1H, H-β, *J* 15,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 31,7 (2-CH<sub>3</sub>); 55,9 e 56,0 (6',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 108,6 (C-5'); 109,6 (C-2''); 110,9 (C-5''); 114,2 (C-α); 115,2 (C-3'); 123,3 (C-6''); 124,6 (C-1'); 127,0 (C-1''); 130,9 (C-4'); 147,1 (C-β); 147,7 (C-2'); 149,2 (C-3''); 151,5 (C-4''); 157,3 (C-6'); 165,3 (C=O); 200,9 (C-1);  
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 357 ([M+H]<sup>+</sup>, 15); 379 ([M+Na]<sup>+</sup>, 53); 395 ([M+K]<sup>+</sup>, 11); 753 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 31).

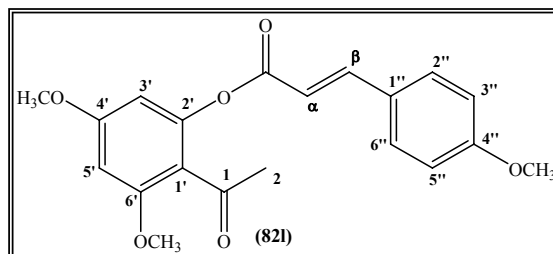


**4',6'-dimetoxi-2'-(4-metoxicinamoíloxi)acetofenona (82l);** (52 %); p.f. = 98-99°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; C, 67,41 %; H, 5,66 %;

Encontrado: C, 67,18 %; H, 5,81 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,49 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 6H, 4',6'-OCH<sub>3</sub>); 6,31 (d, 1H, H-3', *J* 2,2 Hz); 6,38 (d, 1H, H-5', *J* 2,2 Hz); 6,45 (d, 1H, H-α, *J* 15,9 Hz); 6,92 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,8 Hz); 7,52 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,8 Hz); 7,79 (d, 1H, H-β, *J* 15,9 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 31,9 (2-CH<sub>3</sub>); 55,4 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,6 e 55,9 (4',6'-OCH<sub>3</sub>); 96,5 (C-5'); 100,0 (C-3'); 114,1 (C-α); 114,3 (C-3'',5''); 117,4 (C-1'); 126,8 (C-1''); 130,2 (C-2'',6''); 146,8 (C-β); 149,6 (C-2'); 159,0 (C-6'); 161,7 (C-4''); 162,1 (C-4'); 165,5 (C=O); 199,7 (C-1);

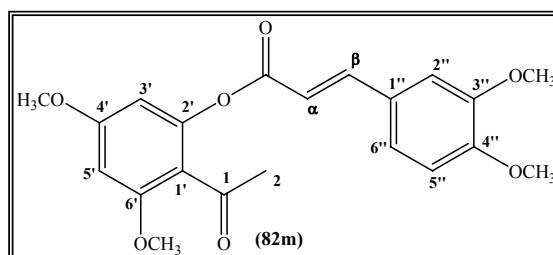
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 353 ([M+H]<sup>+</sup>, 9); 379 ([M+Na]<sup>+</sup>, 63); 395 ([M+K]<sup>+</sup>, 10); 735 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 100).

**4',6'-dimetoxi-2'-(3,4-dimetoxicinamoíloxi)acetofenona (82m);** (50 %); p.f. = 140-142°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>; C, 65,28 %; H, 5,74 %;

Encontrado: C, 65,60 %; H, 5,71 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,49 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 6H, 3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,31 (d, 1H, H-3', *J* 2,2 Hz); 6,38 (d, 1H, H-5', *J* 2,2 Hz); 6,46 (d, 1H, H-α, *J* 15,9 Hz); 6,88 (d, 1H, H-5'', *J* 8,3 Hz);



7,10 (d, 1H, H-2'', *J* 2,0 Hz); 7,15 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,3 e 2,0 Hz); 7,78 (d, 1H, H-β, *J* 15,9 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 31,8 (2-CH<sub>3</sub>); 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (6'-OCH<sub>3</sub>); 96,4 (C-5'); 100,0 (C-3'); 109,6 (C-2''); 110,9 (C-5''); 114,3 (C-α); 117,3 (C-1'); 123,2 (C-6''); 127,0 (C-1''); 147,0 (C-β); 149,1 (C-3''); 149,6 (C-2'); 151,4 (C-4''); 159,0 (C-6'); 162,1 (C-4'); 165,4 (C=O); 199,6 (C-1);

**EM/ESI m/z (int. rel.):** 387 ( $[M+H]^+$ , 6); 409 ( $[M+Na]^+$ , 89); 425 ( $[M+K]^+$ , 12); 795 ( $[2M+Na]^+$ , 100); 811 ( $[2M+K]^+$ , 5).

#### 6.4.2.2 Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas

Dissolveu-se a acetofenona monocinamoílada adequadamente substituída (**82a-m**) (5 mmol) em DMSO (30 ml) e adicionou-se hidróxido de potássio moído (1,4 g, 25 mmol). A reacção foi mantida em agitação, à temperatura ambiente, protegida da humidade com sílica gel durante cerca de 2 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (80 ml) e gelo (50 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (80 ml) e lavado com água (2 x 80 ml). Passou-se a fase orgânica por sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente até à secura. O resíduo foi recristalizado em etanol, dando origem às 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-m**) desejadas com bons rendimentos.

**5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83a);** (82 %); p.f. = 127-128°C; (Lit.<sup>144</sup> 123-126°C);

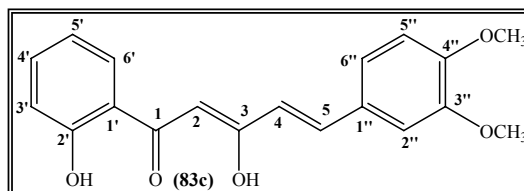
**3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83b);** (95 %); p.f. = 125-128°C; (Lit.<sup>144</sup> 131-133°C);

**3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83c);** (73 %); p.f. = 136-138°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{19}H_{18}O_5$ ; C, 69,93 %; H, 5,56 %;

Encontrado: C, 69,54 %; H, 5,74 %;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,93 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 6,31 (s, 1H, H-2); 6,47 (d largo, 1H, H-4,  $J$  15,8 Hz); 6,89 (ddd, 1H, H-5',  $J$  8,3; 8,1 e 1,0 Hz); 6,89 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,3 Hz); 6,99



(dd, 1H, H-3',  $J$  7,7 e 1,0 Hz); 7,08 (d, 1H, H-2'',  $J$  1,9 Hz); 7,15 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,3 e 1,9 Hz); 7,45 (ddd, 1H, H-4',  $J$  8,1; 7,7 e 1,5 Hz); 7,61 (d, 1H, H-5,  $J$  15,8 Hz); 7,70 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,3 e 1,5 Hz); 12,28 (s, 1H, 2'-OH); 14,74 (d, 1H, 3-OH,  $J$  0,8 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,9 (3''-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (4''-OCH<sub>3</sub>); 96,5 (C-2); 109,5 (C-2''); 111,1 (C-5''); 118,7 (C-3'); 118,9 (C-5'); 119,1 (C-1'); 119,8 (C-4); 122,6 (C-6''); 127,9 (C-1''); 128,4 (C-6'); 135,6 (C-4'); 139,9 (C-5); 149,2 (C-3''); 151,1 (C-4''); 162,5 (C-2'); 175,0 (C-3); 195,6 (C-1);

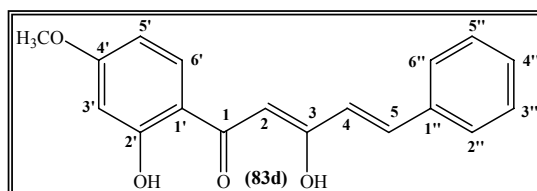
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 327 ([M+H]<sup>+</sup>, 35); 349 ([M+Na]<sup>+</sup>, 25).

**5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83d);** (81 %); p.f. = 125-127°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 72,96 %; H, 5,44 %;

Encontrado: C, 72,74 %; H, 5,47 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,82 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,18 (s, 1H, H-2); 6,43 (s largo, 1H, H-3'); 6,45 (dd, 1H, H-5', *J* 8,7 e 2,5 Hz); 6,56 (dd, 1H, H-4, *J* 15,9 e 0,9 Hz); 7,35-7,41 (m, 3H, H-3'', 4'', 5''); 7,52-7,55 (m, 2H, H-2'', 6''); 7,59 (d, 1H, H-6', *J* 8,7 Hz); 7,59 (d, 1H, H-5, *J* 15,9 Hz); 12,70 (s, 1H, 2'-OH); 14,51 (d, 1H, 3-OH, *J* 0,9 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 96,8 (C-2); 101,2 (C-3'); 107,9 (C-5'); 112,7 (C-1'); 122,3 (C-4); 127,9 (C-2'', 6''); 128,9 (C-3'', 5''); 129,8 (C-4''); 130,1 (C-6'); 135,1 (C-1''); 139,0 (C-5); 165,4 (C-4'); 165,8 (C-2'); 173,0 (C-3); 194,6 (C-1);

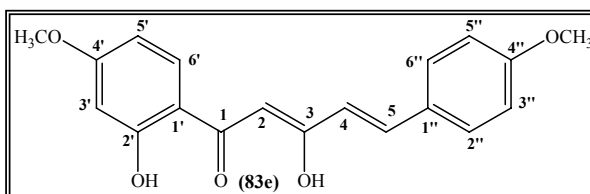
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 297 ([M+H]<sup>+</sup>, 15); 319 ([M+Na]<sup>+</sup>, 17).

**3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83e);** (70 %); p.f. = 139-140°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; C, 69,93 %; H, 5,56 %;

Encontrado: C, 69,89 %; H, 5,48 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,85 e 3,86 (2s, 6H, 4', 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,17 (s, 1H, H-2); 6,44 (s largo, 1H, H-3'); 6,45 (dd, 1H, H-4, *J* 15,8 e 1,2 Hz); 6,46 (dd, 1H, H-5', *J* 8,8 e 1,9 Hz);



6,93 (d, 2H, H-3'', 5'', *J* 8,8 Hz); 7,51 (d, 2H, H-2'', 6'', *J* 8,8 Hz); 7,58 (d, 1H, H-5, *J* 15,8 Hz); 7,61 (d, 1H, H-6', *J* 8,8 Hz); 12,75 (s, 1H, 2'-OH); 14,61 (d, 1H, 3-OH, *J* 1,2 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,4 e 55,6 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 96,2 (C-2); 101,2 (C-3'); 107,8 (C-5'); 112,7 (C-1'); 114,4 (C-3'',5''); 119,9 (C-4); 127,9 (C-1''); 129,6 (C-2'',6''); 130,0 (C-6'); 138,9 (C-5); 161,1 (C-4''); 165,3 (C-2'); 165,7 (C-4'); 173,8 (C-3); 194,3 (C-1);

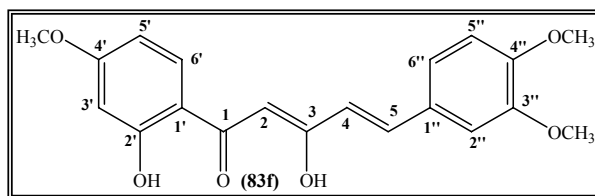
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 327 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83f);** (68 %); p.f. = 149-151°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; C, 67,41 %; H, 5,66 %;

Encontrado: C, 67,85 %; H, 5,78 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,84 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 6,18 (s, 1H, H-2); 6,44 (s largo, 1H, H-3'); 6,45 (dd, 1H, H-4, *J* 15,4 e 1,0 Hz); 6,44-



6,47 (m, 1H, H-5'); 6,89 (d, 1H, H-5'', *J* 8,3 Hz); 7,07 (d, 1H, H-2'', *J* 1,9 Hz); 7,14 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,3 e 1,9 Hz); 7,56 (d, 1H, H-5, *J* 15,4 Hz); 7,59-7,62 (m, 1H, H-6'); 12,74 (s, 1H, 2'-OH); 14,59 (d, 1H, 3-OH, *J* 1,0 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (3''-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (4''-OCH<sub>3</sub>); 96,2 (C-2); 101,2 (C-3'); 107,8 (C-5'); 109,5 (C-2''); 111,1 (C-5''); 112,7 (C-1'); 120,1 (C-4); 122,4 (C-6''); 128,1 (C-1''); 130,0 (C-6'); 139,1 (C-5); 149,2 (C-3''); 150,8 (C-4''); 165,3 (C-2'); 165,7 (C-4'); 173,6 (C-3); 194,3 (C-1);

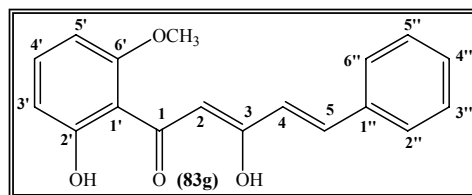
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 357 ([M+H]<sup>+</sup>, 18); 379 ([M+Na]<sup>+</sup>, 27); 735 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 7).

**5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83g);** (93 %); p.f. = 123-125°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 72,96 %; H, 5,44 %;

Encontrado: C, 72,86 %; H, 5,44 %

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,93 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 6,42 (dd, 1H, H-5', *J* 8,2 e 0,7 Hz); 6,59 (dd, 1H, H-4, *J* 15,8 e 1,1 Hz); 6,60 (dd, 1H, H-3', *J* 8,4 e 0,7 Hz); 6,80 (s, 1H, H-2); 7,32 (dd, 1H, H-4', *J* 8,4 e 8,2 Hz); 7,36-7,42



(m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,55-7,58 (m, 2H, H-2'',6''); 7,63 (d, 1H, H-5, *J* 15,8 Hz); 12,73 (s, 1H, 2'-OH); 14,88 (d, 1H, 3-OH, *J* 1,1 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,8 (6'-OCH<sub>3</sub>); 101,7 (C-5'); 103,8 (C-2); 110,6 (C-1'); 111,1 (C-3'); 122,9 (C-4); 127,9 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 129,9 (C-4''); 135,1 (C-4'); 135,2 (C-1''); 139,2 (C-5); 160,3 (C-6'); 164,1 (C-2'); 174,3 (C-3); 195,2 (C-1);

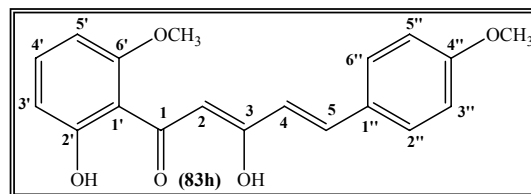
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 397 ([M+H]<sup>+</sup>, 22); 319 ([M+Na]<sup>+</sup>, 18).

**3-hidroxi-1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83h);**  
(54 %); p.f. = 159-161°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; 69,93 %; H, 5,56 %;

Encontrado: C, 70,01 %; H, 5,41 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,85 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 6,42 (dd, 1H, H-5', *J* 8,4 e 1,0 Hz); 6,46 (dd, 1H, H-4, *J* 15,8 e 1,2 Hz); 6,59 (dd, 1H, H-3', *J* 8,4 e 1,0 Hz); 6,76 (s, 1H, H-2);



6,92 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,8 Hz); 7,31 (t, 1H, H-4', *J* 8,4 Hz); 7,52 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,8 Hz); 7,60 (d, 1H, H-5, *J* 15,8 Hz); 12,76 (s, 1H, 2'-OH); 15,00 (d, 1H, 3-OH, *J* 1,2 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,4 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (6'-OCH<sub>3</sub>); 101,6 (C-5'); 103,2 (C-2); 110,6 (C-1'); 111,1 (C-3'); 114,4 (C-3'',5''); 120,5 (C-4); 128,0 (C-1''); 129,6 (C-2'',6''); 134,9 (C-4'); 139,1 (C-5); 160,2 (C-6'); 161,1 (C-4''); 164,0 (C-2'); 175,2 (C-3); 194,7 (C-1);

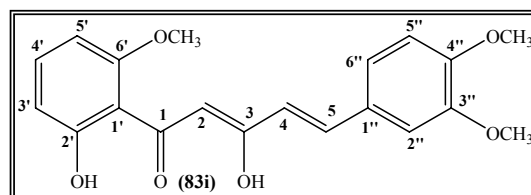
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 327 ([M+H]<sup>+</sup>, 35); 349 ([M+Na]<sup>+</sup>, 40); 675 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 6).

**3-hidroxi-1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83i);**  
(65 %); p.f. = 123-125°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; C, 67,41 %; H, 5,66 %;

Encontrado: C, 67,29 %; H, 5,71%;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,929; 3,932 e 3,95 (3s, 9H, 6',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,41 (d, 1H, H-5', *J* 8,2 Hz); 6,45 (d largo, 1H, H-4, *J* 15,0 Hz); 6,59 (dd, 1H, H-3', *J* 8,3 e 0,8 Hz); 6,77 (s, 1H, H-2);



6,88 (d, 1H, H-5'', *J* 8,3 Hz); 7,08 (d, 1H, H-2'', *J* 1,9 Hz); 7,15 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,3 e 1,9

Hz); 7,31 (dd, 1H, H-4',  $J$  8,3 e 8,2 Hz); 7,59 (d, 1H, H-5,  $J$  15,0 Hz); 12,76 (s, 1H, 2'-OH); 15,01 (d, 1H, 3-OH,  $J$  1,0 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,85; 55,91 e 56,0 (6',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 101,6 (C-5'); 103,3 (C-2); 109,7 (C-2''); 110,6 (C-1'); 111,1 (C-3' e C-5''); 120,6 (C-4); 122,4 (C-6''); 128,2 (C-1''); 134,9 (C-4'); 139,4 (C-5); 149,2 (C-3''); 150,9 (C-4''); 160,2 (C-6'); 164,0 (C-2'); 175,0 (C-3); 194,7 (C-1);

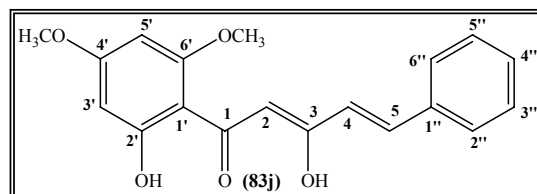
**EM/ESI  $m/z$  (int. rel.):** 357 ([M+H]<sup>+</sup>, 16); 379 ([M+Na]<sup>+</sup>, 21).

**5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83j);** (80 %);  
p.f. = 127-128°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; C, 69,93 %; H, 5,56 %;

Encontrado: C, 70,33 %; H, 5,55 %

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,81 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 5,95 (d, 1H, H-5',  $J$  2,4 Hz); 6,08 (d, 1H, H-3',  $J$  2,4 Hz); 6,57 (dd, 1H, H-4,  $J$  15,9 e 1,2 Hz); 6,75 (s, 1H, H-2); 7,34-7,42



(m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,53-7,56 (m, 2H, H-2'',6''); 7,57 (d, 1H, H-5,  $J$  15,9 Hz); 13,62 (s, 1H, 2'-OH); 14,73 (d, 1H, 3-OH,  $J$  1,2 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (6'-OCH<sub>3</sub>); 91,3 (C-5'); 94,0 (C-3'); 103,0 (C-2); 104,6 (C-1'); 123,2 (C-4); 127,8 (C-2'',6''); 128,8 (C-3'',5''); 129,6 (C-4''); 135,3 (C-1''); 138,3 (C-5); 161,8 (C-6'); 165,5 (C-4'); 167,2 (C-2'); 173,1 (C-3); 193,9 (C-1);

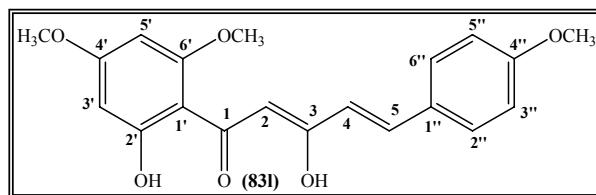
**EM/ESI  $m/z$  (int. rel.):** 326 ([M+H]<sup>+</sup>, 21); 349 ([M+Na]<sup>+</sup>, 21); 675 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 6).

**3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83l);** (61 %); p.f. = 137-139°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; C, 67,41 %; H, 5,66 %;

Encontrado: C, 67,00 %; H, 5,98 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,82 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 5,96 (d, 1H, H-5',  $J$  2,4 Hz); 6,09 (d, 1H, H-3',  $J$  2,4 Hz); 6,45 (dd, 1H, H-4,  $J$  15,6 e



1,2 Hz); 6,72 (s, 1H, H-2); 6,91 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,7 Hz); 7,51 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,7 Hz); 7,55 (d, 1H, H-5,  $J$  15,7 Hz); 13,65 (s, 1H, 2'-OH); 14,84 (d, 1H, 3-OH,  $J$  1,2 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,4 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (6'-OCH<sub>3</sub>); 91,3 (C-5'); 90,4 (C-3'); 102,5 (C-2); 104,6 (C-1'); 114,3 (C-3'',5''); 120,8 (C-4); 128,1 (C-1''); 129,5 (C-2'',6''); 138,2 (C-5); 160,9 (C-4''); 161,8 (C-6'); 165,4 (C-4'); 167,1 (C-2'); 173,9 (C-3); 193,6 (C-1);

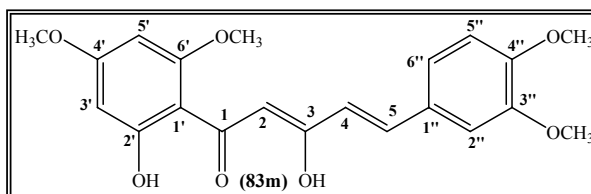
**EM/ESI  $m/z$  (int. rel.):** 357 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 67); 379 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 48); 735 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 21).

**3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (83m);** (77 %); p.f. = 148-150°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>; C, 65,28 %; H, 5,74 %;

Encontrado: C, 65,56 %; H, 5,83 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,929; 3,932 e 3,95 (3s, 9H, 6',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,41 (d, 1H, H-5',  $J$  8,2 Hz); 6,45 (d, 1H, H-4,  $J$  15,0 Hz); 6,59 (dd, 1H, H-3',  $J$  8,2 e 0,8 Hz); 6,77



(s, 1H, H-2); 6,88 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,3 Hz); 7,08 (d, 1H, H-2'',  $J$  1,9 Hz); 7,15 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,3 e 1,9 Hz); 7,31 (t, 1H, H-4',  $J$  8,2 Hz); 7,59 (d, 1H, H-5,  $J$  15,0 Hz); 12,76 (s, 1H, 2'-OH); 15,01 (d, 1H, 3-OH,  $J$  1,0 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,6; 55,8 e 55,9 (6',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 91,3 (C-5'); 94,0 (C-3'); 102,5 (C-2); 104,6 (C-1'); 109,6 (C-2''); 111,0 (C-5''); 120,9 (C-4); 122,2 (C-6''); 128,3 (C-1''); 138,5 (C-5); 149,1 (C-3''); 150,6 (C-4''); 161,8 (C-6'); 165,4 (C-4'); 167,1 (C-2'); 173,7 (C-3); 193,6 (C-1);

**EM/ESI  $m/z$  (int. rel.):** 387 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 29); 409 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 38); 795 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 11).

### 6.4.2.3 Síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas

A uma solução de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**83a-d,f,g,i,j,m**) adequadamente substituída (5 mmol) em THF (60 ml) adicionou-se tribrometo de feniltrimetilamónio (PTT) (2,1 g; 5,5 mmol). A mistura reaccional foi mantida sob atmosfera de azoto, à temperatura ambiente, durante cerca de 12 horas. Após este período, adicionou-se água (80 ml) e gelo (50 g), deixou-se em agitação durante 20 minutos e filtrou-se o sólido obtido. Este sólido foi dissolvido em clorofórmio (50 ml), lavado bem com água (3 x 50 ml) e após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando o diclorometano como eluente. O resíduo obtido foi recristalizado em etanol dando origem às (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas (**80a-d,f,g,i,j,m**) em rendimentos moderados.

**(*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (80a)**; (67 %); ver caracterização estrutural no sub-capítulo 6.3.1.4.

**(*E*)-3-bromo-4'-metoxi-2-estirilcromona (80b)**; (53 %); p.f. = 149-151°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>; C, 60,52 %; H, 3,67 %

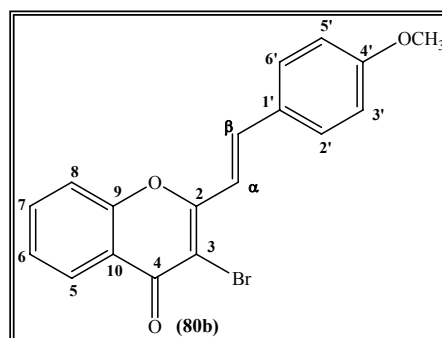
Encontrado: C, 60,14 %; H, 3,66 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,86 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,94 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 7,33 (d, 1H, H-α, *J* 15,9 Hz); 7,40 (ddd, 1H, H-6, *J* 8,5; 8,4 e 0,7 Hz); 7,52 (d, 1H, H-8, *J* 8,0 Hz); 7,59 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,66 (d, 1H, H-β, *J* 15,9 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,4; 8,0 e 1,6 Hz); 8,22 (dd, 1H, H-5 *J* 8,5 e 1,6 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 108,9 (C-3); 114,5

(C-3',5'); 116,7 (C-α); 117,4 (C-8); 122,0 (C-10); 125,2 (C-6); 126,3 (C-5); 127,6 (C-1'); 129,8 (C-2',6'); 133,9 (C-7); 139,3 (C-β); 154,8 (C-9); 158,8 (C-2); 161,4 (C-4'); 172,7 (C-4);

**EM/ESI m/z (int. rel.):** 357 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 65), 359 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 66); 379 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 29), 381 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 89); 735 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 19), 737 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 40).



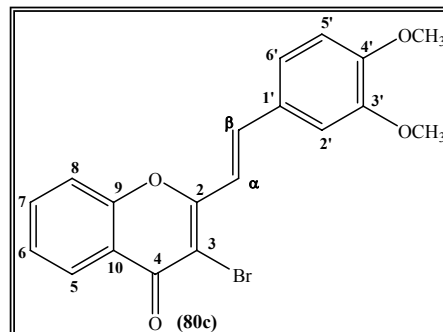


**(E)-3-bromo-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromona (80c);** (64 %); p.f. = 187-189°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>; C, 58,93 %; H, 3,90 %;

Encontrado: C, 58,53 %; H, 3,84 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,95 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 6,92 (d, 1H, H-5', *J* 8,3 Hz); 7,14 (d, 1H, H-2', *J* 2,0 Hz); 7,24 (dd, 1H, H-6', *J* 8,3 e 2,0 Hz); 7,33 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 15,8 Hz); 7,41 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,8; 7,7 e 0,8 Hz); 7,53 (d, 1H, H-8, *J* 7,9 Hz); 7,66 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 15,8 Hz); 7,70 (ddd, 1H, H-7, *J* 7,9; 7,7 e 1,6 Hz); 8,23 (dd, 1H, H-5 *J* 7,8 e 1,6 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,96 e 55,99 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 109,0 (C-3); 109,6 (C-2'); 111,1 (C-5'); 116,9 (C- $\alpha$ ); 117,4 (C-8); 122,1 (C-10); 122,6 (C-6'); 125,3 (C-6); 126,4 (C-5); 127,9 (C-1'); 133,9 (C-7); 139,6 (C- $\beta$ ); 149,3 (C-3'); 151,2 (C-4'); 154,9 (C-9); 158,7 (C-2); 172,7 (C-4);

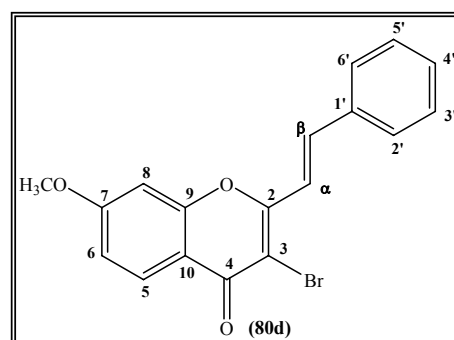
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 387 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 19), 389 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 20); 409 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 9), 411 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 9); 425 ([M+K]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 4), 427 ([M+K]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 4); 795 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 7), 797 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 15).

**(E)-3-bromo-7-metoxi-2-estirilcromona (80d);** (97 %); p.f. = 174-176°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>; C, 60,52 %; H, 3,67 %;

Encontrado: C, 60,43 %; H, 4,12 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,95 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 6,93 (d, 1H, H-8, *J* 2,4 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-6, *J* 8,8 e 2,4 Hz); 7,40-7,45 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,46 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,0 Hz); 7,63-7,66 (m, 2H, H-2',6'); 7,67 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,0 Hz); 8,13 (d, 1H, H-5 *J* 8,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,9 (7-OCH<sub>3</sub>); 99,7 (C-8); 109,9 (C-3); 114,7 (C-6); 115,9 (C-10); 119,3 (C- $\alpha$ ); 127,7 (C-5); 128,0 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 130,2 (C-4'); 135,0 (C-1'); 138,9 (C- $\beta$ ); 156,6 (C-9); 157,9 (C-2); 164,4 (C-7); 172,1 (C-4);

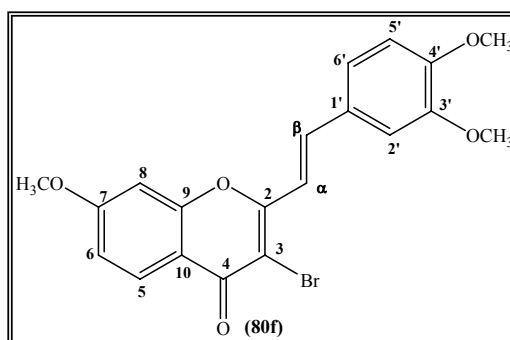
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 357 ( $[M+H]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 97), 359 ( $[M+H]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 96); 379 ( $[M+Na]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 39), 381 ( $[M+Na]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 83); 395 ( $[M+K]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 10), 397 ( $[M+K]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 13); 735 ( $[2M+Na]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 50), 737 ( $[2M+Na]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 98).

**(E)-3-bromo-7,3',4'-trimetoxi-2-estirilcromona (80f);** (60 %); p.f. = 195-197°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$ ; C, 57,57 %; H, 4,11 %;

Encontrado: C, 57,76 %; H, 4,18 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,937 e 3,943 (2s, 6H, 7,4'- $\text{OCH}_3$ ); 3,97 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ); 6,90 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 6,91 (d, 1H, H-5',  $J$  8,3 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-6,  $J$  8,8 e 2,3 Hz); 7,12 (d, 1H, H-2',  $J$  1,9 Hz); 7,21 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,3 e 1,9 Hz); 7,28 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,9 Hz); 7,60 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  15,9 Hz); 8,11 (d, 1H, H-5  $J$  8,8 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,86; 55,92 e 56,0 (7,3',4'- $\text{OCH}_3$ ); 99,7 (C-8); 109,1 (C-3); 109,6 (C-2'); 111,1 (C-5'); 114,5 (C-6); 115,9 (C-10); 116,9 (C- $\alpha$ ); 122,4 (C-6'); 127,7 (C-5); 128,0 (C-1'); 138,9 (C- $\beta$ ); 149,3 (C-3'); 151,1 (C-4'); 156,5 (C-9); 158,3 (C-2); 164,3 (C-7); 172,0 (C-4);

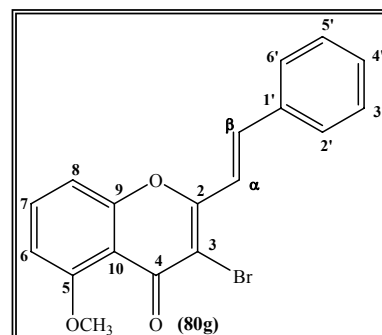
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 417 ( $[M+H]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 34), 419 ( $[M+H]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 33); 439 ( $[M+Na]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 13), 441 ( $[M+Na]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 13); 855 ( $[2M+Na]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 13), 857 ( $[2M+Na]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 25).

**(E)-3-bromo-5-metoxi-2-estirilcromona (80g);** (84 %); p.f. = 172-173°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ ; C, 60,52 %; H, 3,67 %;

Encontrado: C, 60,77 %; H, 3,69 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,97 (s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ); 6,82 (dd, 1H, H-6,  $J$  8,4 e 0,9 Hz); 7,10 (dd, 1H, H-8,  $J$  8,4 e 0,9 Hz); 7,42 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,0 Hz); 7,40-7,45 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,58 (t, 1H, H-7  $J$  8,4 Hz); 7,63 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,0 Hz); 7,62-7,64 (m, 2H, H-2',6');



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 56,4 (5- $\text{OCH}_3$ ); 106,5 (C-6); 109,4 (C-8); 111,4 (C-3); 112,7 (C-10); 119,1 (C- $\alpha$ ); 127,9 (C-2',6');

129,0 (C-3',5'); 130,1 (C-4'); 134,1 (C-7); 134,9 (C-1'); 138,8 (C-β); 156,5 (C-9); 156,8 (C-2); 159,7 (C-5); 171,7 (C-4);

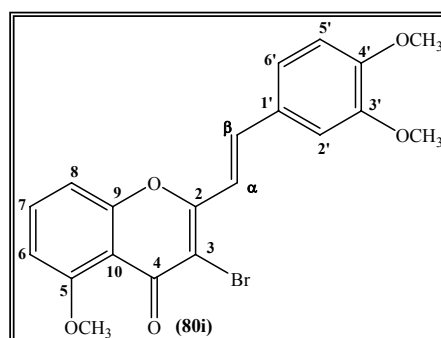
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 357 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 83), 359 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 80); 379 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 28), 381 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 28); 735 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 51), 737 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 100); 1091 ([3M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 4), 1093 ([3M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 11).

**(E)-3-bromo-5,3',4'-trimetoxi-2-estirilcromona (80i);** (58 %); p.f. = 190-192°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>5</sub>; C, 57,57 %; H, 4,11 %;

Encontrado: C, 57,27 %; H, 4,21 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,94 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,977 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,982 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,82 (d, 1H, H-6, *J* 8,2 Hz); 6,91 (d, 1H, H-5', *J* 8,3 Hz); 7,10 (d, 1H, H-8, *J* 8,4 Hz); 7,13 (d, 1H, H-2', *J* 1,7 Hz); 7,22 (dd, 1H, H-6', *J* 8,3 e 1,7 Hz); 7,27 (d, 1H, H-α, *J* 15,8 Hz); 7,576 (dd, 1H, H-7 *J* 8,4 e 8,2 Hz); 7,578 (d, 1H, H-β, *J* 15,8 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 56,0 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,3 e 56,5 (5,3'-OCH<sub>3</sub>); 106,5 (C-6); 109,4 (C-8); 109,6 (C-2'); 110,6 (C-3); 111,1 (C-5'); 112,8 (C-10); 116,9 (C-α); 122,4 (C-6'); 128,1 (C-1'); 133,9 (C-7); 138,8 (C-β); 149,3 (C-3'); 151,0 (C-4'); 156,8 (C-9); 156,9 (C-2); 159,7 (C-5); 171,8 (C-4);

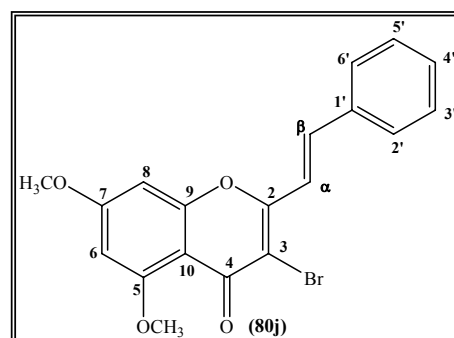
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 417 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 26), 419 ([M+H]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 25); 439 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 13), 441 ([M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 13); 855 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 15), 857 ([2M+Na]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 30).

**(E)-3-bromo-5,7-dimetoxi-2-estirilcromona (80j);** (49 %); p.f. = 181-183°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>; C, 58,93 %; H, 3,90 %;

Encontrado: C, 58,77 %; H, 4,07 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,928 e 3,931 (2s, 6H, 5,7-OCH<sub>3</sub>); 6,36 (d, 1H, H-6, *J* 2,3 Hz); 6,53 (d, 1H, H-8, *J* 2,3 Hz); 7,40 (d, 1H, H-α, *J* 16,0 Hz); 7,41-7,44 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,59 (d, 1H, H-β, *J* 16,0 Hz); 7,61-7,64 (m, 2H, H-2',6');



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,8 e 56,4 (5,7- $\text{OCH}_3$ ); 92,2 (C-8); 96,3 (C-6); 107,6 (C-10); 111,6 (C-3); 119,2 (C- $\alpha$ ); 127,9 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 130,0 (C-4'); 135,1 (C-1'); 138,2 (C- $\beta$ ); 156,1 (C-2); 158,4 (C-9); 160,9 (C-5); 164,3 (C-7); 171,0 (C-4);

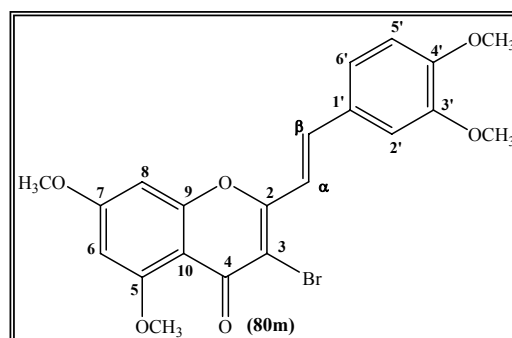
**EM/ESI m/z (int. rel.):** 387 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 33), 389 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 33); 409 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 8), 411 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 8); 795 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 18), 797 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 35).

**(E)-3-bromo-5,7,3',4'-tetrametoxi-2-estirilcromona (80m);** (30 %); p.f. = 208-210°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ ; C, 56,39 %; H, 4,28 %;

Encontrado: C, 56,27 %; H, 4,36 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,91 (s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ); 3,92 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 3,94 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 3,96 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ); 6,33 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,50 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 6,90 (d, 1H, H-5',  $J$  8,5 Hz); 7,10 (d, 1H, H-2',  $J$  1,9 Hz); 7,19 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,5 e 1,9 Hz); 7,20 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,9 Hz); 7,50 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  15,9 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,8 (7- $\text{OCH}_3$ ); 55,9 (3'- $\text{OCH}_3$ ); 56,0 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 56,3 (5- $\text{OCH}_3$ ); 92,1 (C-8); 96,2 (C-6); 107,5 (C-10); 109,6 (C-2'); 110,8 (C-3); 111,1 (C-5'); 116,9 (C- $\alpha$ ); 122,2 (C-6'); 128,1 (C-1'); 138,1 (C- $\beta$ ); 149,2 (C-3'); 150,9 (C-4'); 156,4 (C-2); 158,4 (C-9); 160,8 (C-5); 164,2 (C-7); 170,9 (C-4);

**EM/ESI m/z (int. rel.):** 447 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 46), 449 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 21); 469 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 16), 471 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 16); 915 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 19), 917 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 38).

## 6.5 Síntese de 2,3-diarilxantonas

### 6.5.1 Partindo da 3-bromo-2-metilcromona

#### 6.5.1.1 Síntese de (E)-2-metil-3-estirilcromonas

A uma solução da 3-bromo-2-metilcromona (**79a**) (0,12 g; 0,5 mmol), trifenilfosfina (13,1 mg; 0,05 mmol), cloreto de paládio(II) (4,4 mg; 0,025 mmol) e trietilamina (69,7  $\mu\text{l}$ ; 0,5 mmol) em *N*-metil-2-pirrolidona (5 ml) foi adicionado o estireno apropriado (**84a-c**)

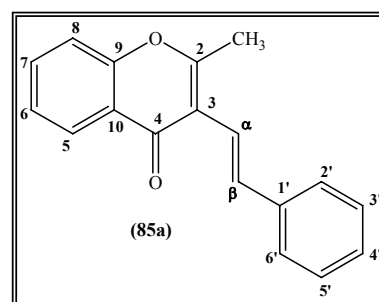
(2,5 mmol). A mistura foi agitada durante 9 horas, a uma temperatura de 160 °C. Seguidamente, a mistura reaccional foi colocada em água (15 ml) e gelo (10 g) e extraída várias vezes com éter etílico (4 x 25 ml) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido dissolvido em diclorometano (10 ml) e purificado em cromatografia em placa de sílica gel, usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3). O resíduo obtido foi recristalizado em etanol originando as (*E*)-2-metil-3-estirilcromonas (**85a-c**) em rendimentos moderados.

**(*E*)-2-metil-3-estirilcromona (85a)**; (48 %); p.f. = 136-137°C;

**Microanálise elementar**: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>; C, 82,42 %; H, 5,38 %;

Encontrado: C, 82,31 %; H, 5,46 %;

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 2,62 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 6,97 (d, 1H, H-α, *J* 16,3 Hz); 7,24-7,29 (m, 1H, H-4'); 7,36 (d, 2H, H-3',5', *J* 7,7 Hz); 7,38 (ddd, 2H, H-6, *J* 8,0; 7,9 e 1,0 Hz); 7,41 (d, 1H, H-8, *J* 8,2 Hz); 7,53 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,7 e 1,5 Hz); 7,63 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,2; 8,0 e 1,6 Hz); 7,71 (d, 1H, H-β, *J* 16,3 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9 e 1,6 Hz);



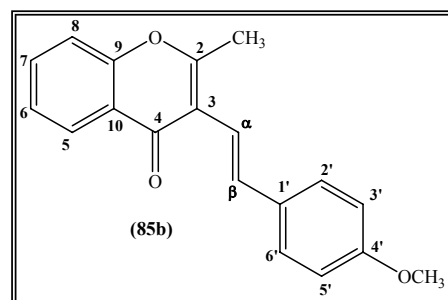
**RMN <sup>13</sup>C**: δ = 19,3 (2-CH<sub>3</sub>); 117,5 (C-8); 118,5 (C-3); 119,4 (C-α); 123,4 (C-10); 124,8 (C-6); 126,1 (C-5); 126,4 (C-2',6'); 127,7 (C-4'); 128,6 (C-3',5'); 133,1 (C-7); 134,2 (C-β); 137,9 (C-1'); 155,2 (C-9); 163,8 (C-2); 176,9 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 262 (M<sup>+</sup>, 100), 247 (39), 233 (7), 218 (5), 202 (3), 191 (5), 185 (63), 141 (27), 121 (14), 115 (21), 102 (3), 92 (11), 77 (8), 63 (10), 51 (6).

**(*E*)-2-metil-4'-metoxi-3-estirilcromona (85b)**; (49 %); p.f. = 89-91°C;

**EMAR (EI)**: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 292,1099; encontrado 292,1091.

**RMN <sup>1</sup>H**: 2,61 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,83 (d, 1H, H-α, *J* 16,3 Hz); 6,90 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,7 Hz); 7,35-7,43 (m, 2H, H-6 e H-8); 7,47 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,7 Hz); 7,60-7,67 (m, 1H, H-7); 7,64 (d, 1H, H-β, *J* 16,3 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-5, *J* 8,1 e 0,9 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C**: 19,3 (2-CH<sub>3</sub>); 55,3 (4'-OCH<sub>3</sub>); 114,0 (C-3',5'); 117,3 (C-8); 117,5 (C-α); 118,7 (C-3); 123,4 (C-10); 124,8 (C-6); 126,1 (C-5);

127,7 (C-2',6'); 130,7 (C-1'); 133,1 (C-7); 133,8 (C-β); 155,3 (C-9); 159,3 (C-4'); 163,3 (C-2); 177,0 (C-4);

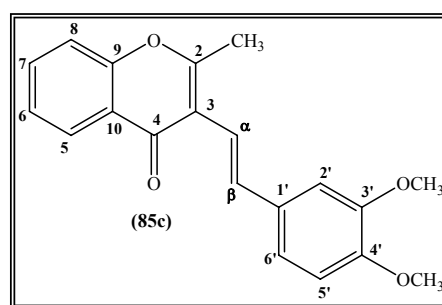
**EM/EI m/z (int. rel.):** 292 ( $M^{+•}$ , 31), 277 (14), 211 (8), 197 (10), 183 (11), 169 (13), 155 (17), 141 (19), 127 (24), 125 (10), 113 (28), 111 (16), 99 (34), 97 (27), 85 (96), 83 (20), 71 (100), 69 (18).

**(E)-2-metil-3',4'-dimetoxi-3-estirilcromona (85c);** (52 %); p.f. = 117-118°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{20}H_{18}O_4$ ; C, 74,52 %; H, 5,63 %;

Encontrado: C, 74,36 %; H, 5,86 %.

**RMN  $^1H$ :** 2,61 (s, 3H, 2- $CH_3$ ); 3,90 e 3,93 (2s, 6H, 3',4'- $OCH_3$ ); 6,77-6,92 (m, 1H, H-5'); 6,84 (d, 1H, H-α,  $J$  16,3 Hz); 7,06-7,07 (m, 2H, H-2',6'); 7,35-7,41 (m, 2H, H-6 e H-8); 7,59 (d, 1H, H-β,  $J$  16,3 Hz); 7,59-7,65 (m, 1H, H-7); 8,24 (dd, 1H, H-5,  $J$  7,7 e 1,2 Hz);



**RMN  $^{13}C$ :** 19,4 (2- $CH_3$ ); 55,8 e 55,9 (3',4'- $OCH_3$ ); 109,0 (C-2'); 111,0 (C-5'); 117,5 (C-8 e C-α); 118,6 (C-3); 119,4 (C-6'); 123,2 (C-10); 124,7 (C-6); 126,0 (C-5); 130,9 (C-1'); 133,1 (C-7); 134,0 (C-β); 148,8 e 148,9 (C-3',4'); 155,2 (C-9); 163,3 (C-2); 176,9 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 322 ( $M^{+•}$ , 100), 307 (30), 292 (6), 276 (6), 263 (6), 247 (7), 235 (9), 221 (3), 202 (3), 185 (17), 161 (9), 144 (5), 138 (7), 121 (10), 115 (15), 92 (13), 77 (7), 63 (9), 51 (6).

### 6.5.1.2 Síntese de (E,E)-2,3-diestirilcromonas

Sódio metálico (0,4 g; 16,7 mmol) foi gradualmente adicionado a metanol recentemente destilado (20 ml) e a mistura foi agitada até atingir a temperatura ambiente. (E)-2-Metil-3-estirilcromonas (**85a-c**) adequadamente substituídas (4,2 mmol) e o benzaldeído (**71a**) (0,53 g; 5,0 mmol) foram adicionados à mistura reaccional, a qual foi mantida à temperatura ambiente durante 48 horas. Após este período, a solução foi colocada sobre água (50 ml) e gelo (30 g) e o pH foi ajustada a 4 com ácido clorídrico comercial. O sólido amarelo foi removido por filtração, dissolvido em diclorometano (10 ml) e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando o diclorometano como

eluente. O solvente foi evaporada à secura e o resíduo foi recristalizado em etanol para dar origem às (*E,E*)-2,3-diestirilcromonas (**86a-c**), em bons rendimentos.

**(*E,E*)-2,3-diestirilcromona (86a)**; (53 %); p.f. = 160-162°C;

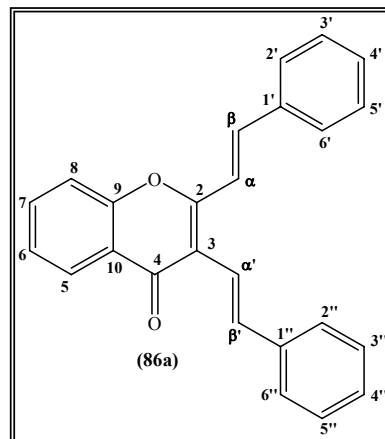
**Microanálise elementar**: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>; C, 85,69 %; H, 5,18 %;

Encontrado: C, 85,44 %; H, 5,34 %;

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 7,21 (d, 1H, H-α', *J* 15,8 Hz); 7,29 (tt, 1H, H-4', *J* 7,2 e 1,7 Hz); 7,33-7,43 (m, 6H, H-6,3',5',3'',4'',5''); 7,37 (d, 1H, H-α, *J* 15,7 Hz); 7,43 (d, 1H, H-β', *J* 15,8 Hz); 7,50 (d, 1H, H-8, *J* 8,1 Hz); 7,54-7,59 (m, 4H, H-2',6',2'',6''); 7,65 (dt, 1H, H-7, *J* 8,1 e 1,7 Hz); 7,67 (d, 1H, H-β, *J* 15,8 Hz); 8,22 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9 e 1,7 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C**: δ = 117,5 (C-8); 118,5 (C-α); 119,0 (C-3); 119,1 (C-α'); 123,1 (C-10); 124,7 (C-6); 126,0 (C-5); 126,7 (C-2',6'); 127,7 (C-2'',6''); 127,9 (C-4'); 128,6 (C-3',5'); 129,0 (C-3'',5''); 129,7 (C-4''); 133,5 (C-7); 135,5 (C-1''); 136,1 (C-β'); 137,1 (C-β); 137,5 (C-1'); 154,9 (C-9); 158,0 (C-2); 177,5 (C-4);

**EM/EI m/z (int. rel.)**: 350 (M<sup>+</sup>, 58), 273 (100), 259 (4), 228 (9), 215 (7), 202 (8), 152 (6), 121 (8), 115 (11), 92 (8), 77 (13), 63 (7), 51 (7).



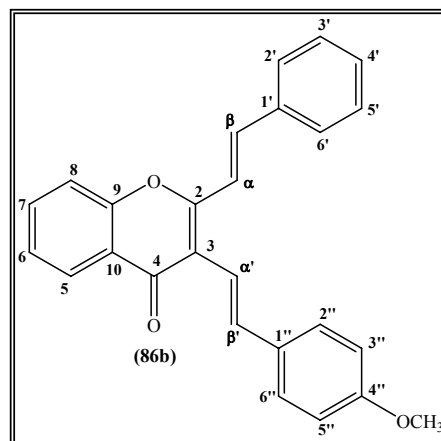
**(*E,E*)-4''-metoxi-2,3-diestirilcromona (86b)**; (67 %); p.f. = 163-164°C;

**Microanálise elementar**: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>; C, 82,08 %; H, 5,30 %;

Encontrado: C, 82,05 %; H,

4,99 %.

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 3,85 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,93 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,8 Hz); 7,11 (d, 1H, H-α', *J* 16,4 Hz); 7,36 (d, 1H, H-β', *J* 16,4 Hz); 7,36-7,42 (m, 4H, H-6,3',4',5'); 7,42 (d, 1H, H-α, *J* 16,0 Hz); 7,52 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,8 Hz); 7,51-7,52 (m, 1H, H-8); 7,60 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,9 e 1,7 Hz); 7,68 (dt, 1H, H-7, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 7,70 (d, 1H, H-β, *J* 16,0 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-



5,  $J$  8,0 e 1,6 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,3 (4''-OCH<sub>3</sub>); 114,1 (C-3'',5''); 116,9 (C- $\alpha'$ ); 117,5 (C-8); 118,8 (C- $\alpha$ ); 119,5 (C-3); 123,1 (C-10); 124,7 (C-6); 126,1 (C-5); 127,7 (C-2',6'); 128,0 (C-2'',6''); 129,0 (C-3',5'); 129,4 (C-4'); 130,4 (C-1''); 133,5 (C-7); 135,6 (C-1'); 135,8 (C- $\beta'$ ); 136,8 (C- $\beta$ ); 155,1 (C-9); 157,7 (C-2); 159,6 (C-4''); 177,7 (C-4);

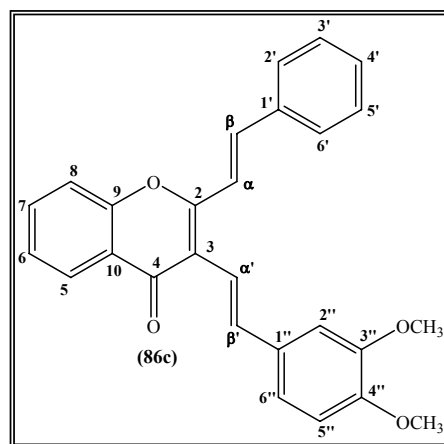
**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 380 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 303 (65), 289 (6), 273 (41), 260 (11), 215 (13), 202 (7), 190 (6), 151 (7), 121 (48), 115 (7), 92 (9), 77 (9), 63 (6), 51 (4).

**(*E,E*)-3'',4''-dimetoxi-2,3-diestirilcromona (86c);** (69 %); p.f. = 128-130°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>; C, 79,01 %; H, 5,40 %;

Encontrado: C, 78,75 %; H, 5,55 %;

**RMN  $^1\text{H}$  (500,13 MHz):**  $\delta$  = 3,93 e 3,96 (s, 6H, 3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,89 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,2 Hz); 7,11 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,2 e 1,9 Hz); 7,13 (d, 1H, H- $\alpha'$ ,  $J$  16,1 Hz); 7,14 (d, 1H, H-2'',  $J$  1,9 Hz); 7,27 (d, 1H, H- $\beta'$ ,  $J$  16,1 Hz); 7,38-7,42 (m, 4H, H-6,3',4',5'); 7,42 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,8 Hz); 7,54 (d, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,61 (d, 2H, H-2',6',  $J$  7,3 Hz); 7,69 (dt, 1H, H-7,  $J$  8,0 e 1,5 Hz); 7,71 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  15,8 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-5,  $J$  8,0 e 1,5 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz):**  $\delta$  = 55,9 (3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 109,1 (C-2''); 111,1 (C-5''); 117,2 (C- $\alpha'$ ); 117,6 (C-8); 118,9 (C- $\alpha$ ); 119,6 (C-3); 120,0 (C-6''); 123,1 (C-10); 124,7 (C-6); 126,1 (C-5); 127,6 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 129,6 (C-4'); 130,7 (C-1''); 133,6 (C-7); 135,6 (C-1'); 136,1 (C- $\beta'$ ); 136,8 (C- $\beta$ ); 149,1 (C-3''); 149,2 (C-4''); 155,1 (C-9); 157,8 (C-2); 177,7 (C-4);

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 410 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 333 (29), 317 (6), 289 (3), 273 (27), 261 (4), 215 (6), 202 (10), 189 (5), 151 (31), 138 (10), 121 (11), 92 (10), 77 (8), 63 (5), 51 (5).



### 6.5.1.3 Síntese de 2,3-diarilxantonas

A uma solução de (*E,E*)-2,3-diestirilcromona (**86a-c**) apropriadamente substituída (0,4 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (5 ml) foi refluxada durante 18 horas. Após este período fez-se passar a mistura reaccional por coluna de cromatografia de sílica gel usando primeiro éter de petróleo como eluente para arrastar o 1,2,4-triclorobenzeno e de seguida utiliza-se o diclorometano como eluente para retirar e purificar as 2,3-diarilxantonas. Evaporou-se o solvente e o resíduo então obtido foi recristalizado em etanol dando origem às 2,3-diarilxantonas (**87a-c**) em bons rendimentos.

**2,3-difenilxantona (87a)**; (85 %); p.f. = 152-153°C;

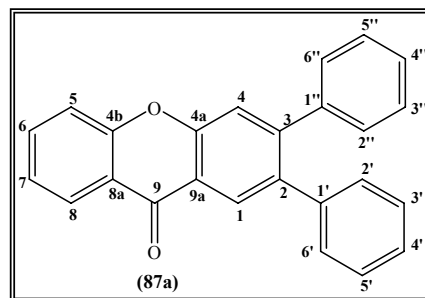
**EMAR (EI)**: C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 348,1154; encontrado 348,1150.

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 7,18-7,29 (m, 10H, 2,3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,41 (dt, 1H, H-7, *J* 7,7 e 0,9 Hz); 7,53 (dd, 1H, H-5, *J* 8,1 e 0,9 Hz); 7,57 (s, 1H, H-4); 7,75 (ddd, 1H, H-6, *J* 8,1; 7,7 e 1,6 Hz); 8,38 (dd, 1H, H-8, *J* 7,7 e 1,6 Hz); 8,38 (s, 1H, H-1);

**RMN <sup>13</sup>C**: δ = 118,0 (C-5); 119,5 (C-4); 120,7 (C-9a);

121,9 (C-8a); 124,0 (C-7); 126,8 (C-8); 126,9 (C-4'); 127,6 (C-4''); 128,0 (C-3',5'); 128,1 (C-3'',5''); 128,4 (C-1); 129,6 (C-2'',6''); 129,9 (C-2',6'); 134,8 (C-6); 137,0 (C-2); 139,8 (C-1'); 139,9 (C-1''), 147,6 (C-3); 155,2 (C-4a); 156,3 (C-4b); 177,0 (C-9);

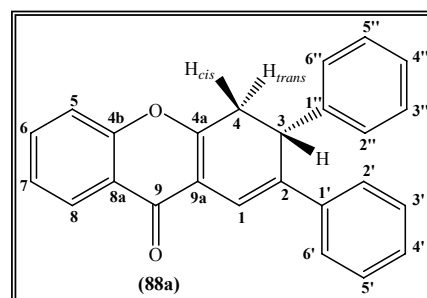
**EM/EI m/z (int. rel.)**: 348 (M<sup>+</sup>, 100), 347 (45), 333 (14), 318 (8), 305 (4), 289 (15), 276 (4), 228 (8), 226 (8), 213 (5), 174 (9), 145 (4), 77 (3).



**2,3-difenil-3,4-di-hidroxantona (88a)**; Óleo amarelado;

**EMAR (ESI)**: (C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: calculado, 351,1368; encontrado, 351,1380.

**RMN <sup>1</sup>H**: δ = 3,01 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,4 e 1,5 Hz); 3,67 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,4 e 9,0 Hz); 4,31 (dd, 1H, H-3, *J* 9,0 e 1,5 Hz); 7,19-7,30 (m, 8H, H-2',3',4',5',6',3'',4'',5''); 7,32-7,41 (m, 2H, H-5 e H-7); 7,46-7,50 (m, 2H, H-2'',6''); 7,56 (s, 1H, H-1); 7,60 (dt, 1H, H-6, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,29 (dd, 1H, H-8, *J* 7,9 e



1,6 Hz);

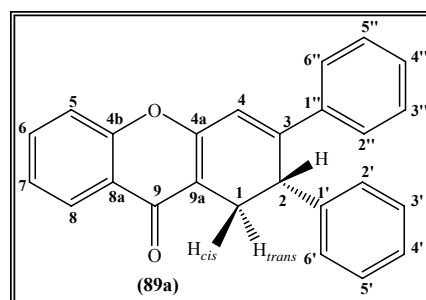
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 36,7 (C-4); 41,7 (C-3); 116,8 (C-1); 116,9 (C-9a); 118,0 (C-5); 123,9 (C-8a); 125,1 (C-7); 125,7 (C-2',6'); 126,2 (C-8); 127,2 (C-4'); 127,4 (C-2'',6''); 127,6 (C-4''); 128,5 (C-3',5'); 129,0 (C-3'',5''); 133,0 (C-6); 135,3 (C-2); 139,1 (C-1'); 140,7 (C-1''); 155,9 (C-4b); 162,5 (C-4a); 174,2 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 350 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 100), 349 (54), 348 (12), 274 (23), 273 (80), 259 (8), 230 (12), 215 (11), 202 (8), 189 (5), 175 (9), 167 (4), 152 (8), 139 (4), 121 (11), 113 (4), 105 (4), 92 (4), 91 (4), 77 (11), 63 (4), 51 (7).

**2,3-difenil-1,2-di-hidroxantona (89a);** Óleo amarelado;

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_2$  [ $\text{M}^{++}$ ]: calculado, 350,1307; encontrado, 350,1306.

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,19 (dd, 1H, H-1<sub>cis</sub>,  $J$  16,8 e 8,4 Hz); 3,45 (dd, 1H, H-1<sub>trans</sub>,  $J$  16,8 e 2,0 Hz); 4,33 (d, 1H, H-2,  $J$  8,4 Hz); 7,02 (s, 1H, H-4); 7,15-7,23 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,25-7,27 (m, 2H, H-2',6'); 7,32-7,41 (m, 4H, H-7,3'',4'',5''); 7,48 (d, 1H, H-5,  $J$  8,4 Hz); 7,50-7,53 (m, 2H, H-2'',6''); 7,60-7,66 (m, 1H, H-6); 8,16 (dd, 1H, H-8,  $J$  8,1 e 1,1 Hz);



**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 28,2 (C-1); 41,5 (C-2); 111,5 (C-9a); 124,1 (C-8a); 124,7 (C-7); 125,7 (C-8); 126,8 (C-2'',6''); 127,0 (C-4'); 127,2 (C-2',6'); 128,8 (C-3',5' e C-3'',5''); 129,3 (C-4''); 133,0 (C-6); 138,1 (C-1''); 140,7 (C-1'); 150,6 (C-3); 155,6 (C-4a); 159,6 (C-4b); 176,7 (C-9);

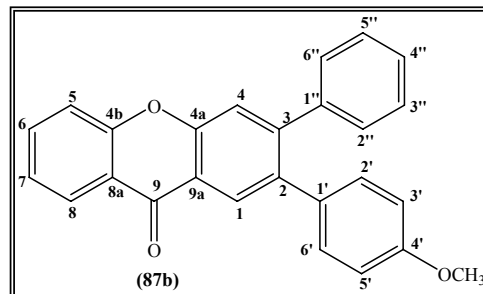
**EM/EI m/z (int. rel.):** 350 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 84), 349 (52), 274 (55), 273 (100), 261 (14), 228 (10), 215 (12), 202 (8), 189 (6), 152 (10), 139 (7), 121 (12), 115 (11), 105 (33), 92 (8), 91 (6), 77 (23), 63 (7), 51 (12).

**3-fenil-2-(4-metoxifenil)xantona (87b);** (80 %); p.f. = 123-125°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; C, 82,52 %; H, 4,79 %;

Encontrado: C, 82,23 %; H, 4,94 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,79 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,77 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 7,09 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,20-7,24 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,30 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,39 (ddd, 1H, H-7 *J* 7,8; 7,7 e 0,9 Hz); 7,51 (d, 1H, H-5 *J* 8,0 Hz); 7,53 (s, 1H, H-4); 7,73 (ddd, 1H, H-6, *J* 8,0; 7,7 e 1,6 Hz); 8,34 (s, 1H, H-1); 8,37 (dd, 1H, H-8, *J* 7,8 e 1,6 Hz);



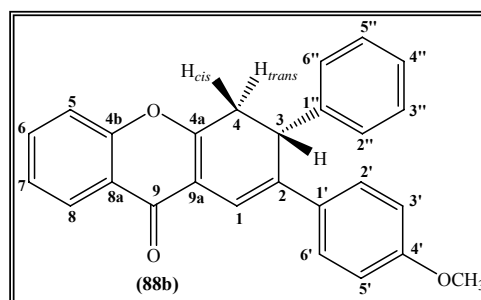
**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 113,4 (C-3',5'); 118,0 (C-5); 119,5 (C-4); 120,7 (C-9a); 121,9 (C-8a); 123,9 (C-7); 126,7 (C-8); 127,5 (C-4''); 128,1 (C-1); 128,2 (C-3'',5''); 129,6 (C-2'',6''); 131,0 (C-2',6'); 132,1 (C-1'); 134,7 (C-6); 136,7 (C-2); 140,0 (C-1''); 147,5 (C-3); 155,0 (C-4a); 156,3 (C-4b); 158,6 (C-4'); 177,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 378 (M<sup>+</sup>, 100), 363 (12), 347 (9), 334 (7), 318 (3), 305 (9), 292 (2), 276 (4), 263 (2), 213 (3), 189 (5), 173 (3), 167 (5), 138 (3), 92 (2), 77 (2).

**3-fenil-2-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88b);** p.f. = 153-156°C;

**EMAR (EI):** C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 380,1412; encontrado, 380,1412.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,99 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,3 Hz); 3,64 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 9,0 Hz); 3,77 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,27 (dd, 1H, H-3, *J* 9,0 e 1,3 Hz); 6,81 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz); 7,15-7,40 (m, 7H, H-5,7,2'',3'',4'',5'',6''); 7,43 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz); 7,46 (s, 1H, H-1); 7,58 (dt, 1H, H-6, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,28 (dd, 1H, H-8, *J* 7,8 e 1,6 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 36,6 (C-4); 41,6 (C-3); 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 113,8 (C-3',5'); 114,8 (C-1); 117,0 (C-9a); 118,0 (C-5); 123,8 (C-8a); 125,0 (C-7); 126,1 (C-8); 126,8 (C-2',6'); 127,1 (C-4''); 127,3 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 131,5 (C-1'); 132,9 (C-6); 134,9 (C-2); 140,8 (C-1''); 155,8 (C-4b); 159,1 (C-4'); 162,0 (C-4a); 174,2 (C-9);

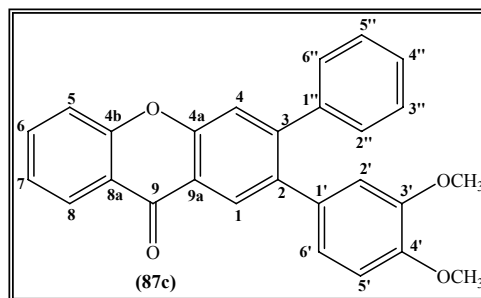
**EM/EI m/z (int. rel.):** 380 ( $M^{+}$ , 100), 379 (18), 378 (31), 365 (6), 347 (3), 303 (23), 287 (6), 273 (16), 260 (10), 215 (9), 202 (6), 190 (6), 165 (3), 139 (3), 121 (14), 108 (3), 92 (5), 77 (6), 65 (4), 51 (4).

**3-fenil-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87c);** (84 %); p.f. = 139-140°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{27}H_{20}O_4$ ; C, 79,40 %; H, 4,94 %;

Encontrado: C, 79,64 %; H, 4,83 %;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,56 e 3,87 (2s, 6H, 3',4'-OCH<sub>3</sub>); 6,54 (d, 1H, H-2',  $J$  1,9 Hz); 6,78-6,90 (m, 2H, H-5',6'); 7,20-7,24 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,32 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,40 (dt, 1H, H-7  $J$  7,6 e 1,0 Hz); 7,52 (d, 1H, H-5  $J$  8,2 Hz); 7,55 (s, 1H, H-4); 7,74 (ddd, 1H, H-6,  $J$  8,2; 7,6 e 1,7 Hz); 8,38 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,6 e 1,7 Hz); 8,39 (s, 1H, H-1);



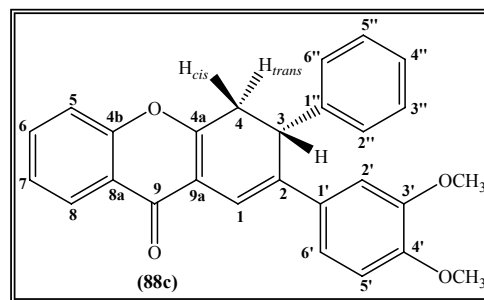
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 55,7 e 55,9 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 110,7 (C-5'); 113,4 (C-2'); 118,0 (C-5); 119,5 (C-4); 120,7 (C-9a); 121,9 (C-8a); 122,1 (C-6'); 123,9 (C-7); 126,7 (C-8); 127,5 (C-4''); 128,7 (C-1); 128,2 (C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 132,2 (C-1'); 134,8 (C-6); 136,7 (C-2); 140,1 (C-1''); 147,6 (C-3); 148,0 e 148,1 (C-3' e C-4'); 155,0 (C-4a); 156,2 (C-4b); 177,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 408 ( $M^{+}$ , 100), 393 (9), 361 (8), 333 (8), 321 (7), 292 (4), 263 (3), 204 (4), 188 (3), 167 (4), 138 (2), 77 (1).

**3-fenil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88c);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{27}H_{22}O_4$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 410,1518; encontrado 410,1521.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,00 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,5 Hz); 3,65 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 9,1 Hz); 3,84 (s, 6H, 3',4'-OCH<sub>3</sub>); 4,29 (dd, 1H, H-3,  $J$  9,1 e 1,5 Hz); 6,74 (d, 1H, H-5',  $J$  8,4 Hz); 6,96 (dd, 1H, H-2',  $J$  8,4 e 2,2 Hz); 7,09 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,2 Hz); 7,18-7,32 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,33-7,41



(m, 2H, H-5 e H-7); 7,46 (s, 1H, H-1); 7,59 (dt, 1H, H-6, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,28 (dd, 1H, H-8, *J* 8,0 e 1,6 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 36,5 (C-4); 41,8 (C-3); 55,8 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 108,7 (C-2'); 110,8 (C-5'); 115,0 (C-1); 116,9 (C-9a); 117,9 (C-5); 118,2 (C-6'); 123,8 (C-8a); 125,0 (C-7); 126,1 (C-8); 127,1 (C-4''); 127,2 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 131,9 (C-1'); 133,0 (C-6); 135,1 (C-2); 140,9 (C-1''); 148,70 e 148,72 (C-3',4'); 155,8 (C-4b); 162,1 (C-4a); 174,2 (C-9);

**EM/EI *m/z* (int. rel.):** 410 ( $\text{M}^+$ , 100), 409 (8), 408 (20), 395 (7), 379 (4), 361 (3), 333 (15), 319 (4), 289 (4), 273 (13), 205 (5), 165 (12), 151 (6), 138 (5), 121 (9), 92 (4), 77 (5).

### 6.5.2 Partindo de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas

A uma solução da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**80a-d,f,g,i,j,m**) apropriada (0,4 mmol), trifenilfosfina (10,5 mg; 0,04 mmol), tetraquistrifenilfosfina de paládio(0) (23,1 mg; 0,02 mmol) e trietilamina (55,8  $\mu\text{l}$ ; 0,4 mmol para a maioria dos casos) em *N*-metil-2-pirrolidona (6 ml) foi adicionado o estireno (**84a-c**) apropriado [2 mmol para o estireno (**84a**) e 0,8 mmol para os estirenos (**84b,c**)]. A mistura foi agitada em diferentes condições de tempo e temperatura consoante o tipo de substituição (ver tabela 63, página 265). Seguidamente, a mistura reaccional foi colocada em água (20 ml) e gelo (10g) e extraída várias vezes com éter etílico (4 x 25 ml) e seca através de sulfato de sódio anidro. O resíduo foi evaporado, dissolvido em diclorometano (5 ml) e purificado em cromatografia em placa de sílica gel, usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3). Da purificação recolheram-se a fracção maioritária correspondente às 2,3-diarilxantonas (**87a-z**) de maior *R<sub>f</sub>* e a fracção correspondente às 2,3-diaril-3,4-dihidroxantonas (**88a-z**) de menor *R<sub>f</sub>*. No caso da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona se encontrar substituída com um grupo 5-metoxilo (**80g,i,j,m**), foi também possível isolar em quantidades vestigiais as 2,3-diaril-8-hidroxixantonas (**90o-z**). As 2,3-diarilxantonas (**87a-z**) foram recristalizadas em etanol e obtidas em rendimentos de moderados a bons.

Na tabela que se segue, na primeira coluna apresentam-se as condições experimentais em que se obtiveram os melhores rendimentos das 2,3-diarilxantonas (**87a-z**). Na segunda coluna, apresenta-se as condições experimentais em que é possível observar o aparecimento de todos os produtos da reacção [(**87a-z**), (**88a-z**) e (**90o-z**)].

Ver caracterização estrutural no sub-capítulo 6.4.3.1 dos seguintes compostos:

**2,3-difenilxantona (87a); 2,3-difenil-3,4-di-hidroxantona (88a);**

**3-fenil-2-(4-metoxifenil)xantona (87b); 3-fenil-2-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88b);**

**3-fenil-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87c); 3-fenil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88c);**

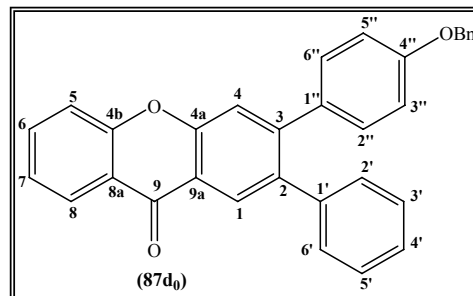
	Condições experimentais para a obtenção das 2,3-diarilxantonas (87) em melhores rendimentos					Condições experimentais para a obtenção de todo o tipo de produtos: (87), (88) e (90)				
	Tempo (h)	Temper. (°C)	(87) $\eta$ (%)	(88) $\eta$ (%)	(90) $\eta$ (%)	Tempo (h)	Temper. (°C)	(87) $\eta$ (%)	(88) $\eta$ (%)	(90) $\eta$ (%)
a	9	160*	56	---	—	9	160	54	9	—
b	3	160	66	14	—	3	160*	58	---	—
c	12	160	45	---	—	12	160*	44	6	—
d	9	refluxo	60	11	—	6	refluxo	49	43	—
d <sub>0</sub>	6	refluxo	51	---	—	3	refluxo	46	11	—
e	9	refluxo	62	---	—	3	refluxo	46	10	—
e <sub>0</sub>	6	refluxo*	66	---	—	3	refluxo	25	27	—
f	9	refluxo	28	---	—	3	refluxo	21	4	—
f <sub>0</sub>	12	refluxo	39	27	—	3	refluxo	36	28	—
g	9	refluxo	62	3	—	6	refluxo	41	13	—
h	9	refluxo	80	---	—	6	refluxo	46	21	—
i	3	refluxo	70	---	—	9	refluxo	55	6	—
j	6	refluxo	47	17	—	3	refluxo	33	21	—
k	3	refluxo	31	32	—	9	refluxo	30	4	—
l	9	refluxo	23	25	—	3	refluxo	21	10	—
m	6	refluxo	13	3	—	3	refluxo	9	16	—
n	3	refluxo	35	7	—	1	refluxo	16	32	—
o	9	refluxo	58	---	---	6	refluxo	47	12	12
p	9	refluxo	24	---	37	3	refluxo	16	43	2
q	6	refluxo	22	10	3	3	refluxo	22	5	2
r	9	refluxo	50	---	1	6	refluxo	43	17	34
s	9	refluxo	43	---	11	3	refluxo	31	13	5
t	6	refluxo	42	---	2	3	refluxo	21	46	1
u	9	refluxo	17	---	---	3	refluxo	9	38	2
v	6	160	46	---	---	12	refluxo	24	15	10
x	9	refluxo	20	10	5	9	refluxo	20	10	5
z	3	refluxo	24	5	4	3	refluxo	24	5	4

**3-(4-benziloxifenil)-2-fenilxantona (87d<sub>0</sub>);** p.f. = 182-183°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>; C, 84,56%; H, 4,88%;

Encontrado: C, 84,29 %; H, 4,87 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 5,05 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,88 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz); 7,13 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 7,18-7,27 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'), 7,33-7,45 (m, 6H, H-7 e H-2,3,4,5,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,52 (d, 1H, H-5 *J* 7,9 Hz); 7,54 (s, 1H, H-4); 7,74 (dt, 1H, H-6, *J* 7,9 e 1,6 Hz); 8,35 (s, 1H, H-1); 8,37 (dd, 1H, H-8, *J* 7,9 e 1,6 Hz);



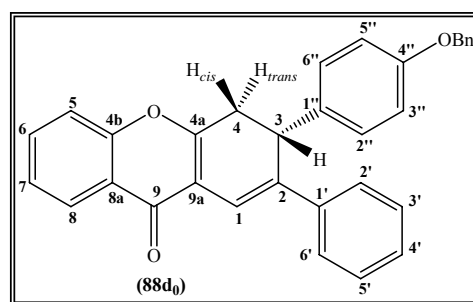
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 70,0 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 114,5 (C-3'',5''); 118,0 (C-5); 119,2 (C-4); 120,4 (C-9a); 122,0 (C-8a); 123,9 (C-7); 126,76 (C-8); 126,84 (C-4'); 127,5 (C-2,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,0 (C-4 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,1 (C-2',6'); 128,4 (C-1); 128,6 (C-3,5 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 129,9 (C-3',5'); 130,9 (C-2'',6''); 132,4 (C-1''); 134,7 (C-6); 136,7 (C-1 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 137,0 (C-1'); 140,0 (C-2); 147,3 (C-3); 155,3 (C-4a); 156,3 (C-4b); 158,4 (C-4''); 177,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 454 (M<sup>+</sup>, 33), 408 (2), 363 (8), 333 (2), 305 (3), 236 (3), 91 (100), 65 (3).

**3-(4-benziloxifenil)-2-fenil-3,4-di-hidroxantona (88d<sub>0</sub>);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 456,1725; encontrado 456,1725.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,97 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,4 e 1,5 Hz); 3,63 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,4 e 8,4 Hz); 4,26 (d, 1H, H-3, *J* 8,4 Hz); 4,95 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,85 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz); 7,22 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 7,24-7,41 (m, 10H, H-5,7,3',4',5' e H-2,3,4,5,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,46 (m, 2H, H-2',6'); 7,54 (s, 1H, H-1); 7,59 (dt, 1H, H-6, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,28 (dd, 1H, H-8, *J* 7,9 e 1,6 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,8 (C-4); 40,9 (C-3); 69,9 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 115,1 (C-3'',5''); 116,5 (C-1); 116,8 (C-9a); 118,0 (C-5); 123,9 (C-8a); 125,0 (C-7); 125,6 (C-2',6'); 126,2 (C-8); 127,49 (C-2,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,52 (C-4'); 127,9 (C-4 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,41;

128,44 e 128,5 (C-3',5'; C-2'',6'' e C-3,5 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 132,8 (C-1''); 133,0 (C-6); 135,6 (C-2); 136,8 (C-1 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 139,1 (C-1'); 155,8 (C-4b); 157,9 (C-4''); 155,9 (C-4'); 162,6 (C-4a); 174,2 (C-9);

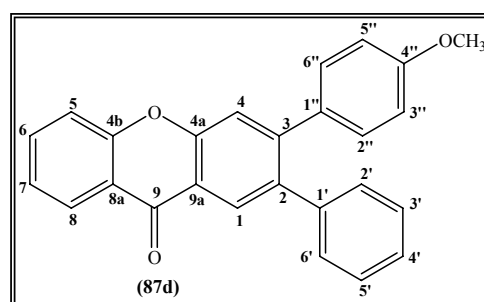
**EM/EI m/z (int. rel.):** 456 (M<sup>+</sup>, 59), 455 (11), 454 (9), 379 (4), 365 (20), 289 (5), 272 (13), 215 (5), 121 (4), 92 (11), 91 (100), 77 (3), 65 (8).

**2-fenil-3-(4-metoxifenil)xantona (87d);** p.f. = 150-153°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; C, 82,52 %; H, 4,79 %;

Encontrado: C, 82,24 %; H, 5,03 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,80 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,80 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,8 Hz); 7,13 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,8 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H, H-2',6'); 7,23-7,27 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,39 (ddd, 1H, H-7 *J* 7,7; 7,6 e 0,9 Hz); 7,51 (d, 1H, H-5 *J* 8,5 Hz); 7,53 (s, 1H, H-4); 7,73 (ddd, 1H, H-6, *J* 8,5; 7,6 e 1,7 Hz); 8,34 (s, 1H, H-1); 8,37 (dd, 1H, H-8, *J* 7,7 e 1,7 Hz);



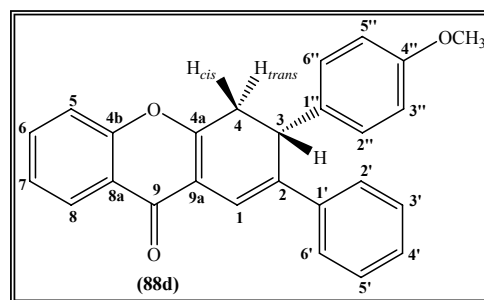
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,2 (4''-OCH<sub>3</sub>); 113,6 (C-3'',5''); 118,0 (C-5); 119,2 (C-4); 120,4 (C-9a); 122,0 (C-8a); 123,9 (C-7); 126,7 (C-8); 126,8 (C-4'); 128,1 (C-3',5'); 128,4 (C-1); 129,9 (C-2',6'); 130,8 (C-2'',6''); 132,1 (C-1''); 134,7 (C-6); 137,0 (C-2); 140,1 (C-1'); 147,3 (C-3), 155,3 (C-4a); 156,3 (C-4b); 159,1 (C-4''); 177,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 378 (M<sup>+</sup>, 100), 377 (23), 363 (10), 347 (23), 335 (11), 334 (13), 305 (10), 276 (6).

**2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88d);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 378,1256; encontrado: 378,1244.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,96 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,3 Hz); 3,61 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 8,8 Hz); 3,70 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 4,25 (dd, 1H, H-3, *J* 8,8 e 1,3 Hz); 6,76 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz); 7,21 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 7,23-7,29 (m, 3H, H-3',4',5');





7,33 (d, 1H, H-5,  $J$  8,5 Hz); 7,36 (ddd, 1H, H-7,  $J$  8,2; 7,9 e 1,0 Hz); 7,46-7,49 (m, 2H, H-2'',6''); 7,54 (s, 1H, H-1); 7,58 (ddd, 1H, H-6,  $J$  8,5; 8,2 e 1,6 Hz); 8,27 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,9 e 1,6 Hz);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 36,8 (C-4); 40,8 (C-3); 55,1 (4''-OCH<sub>3</sub>); 114,2 (C-3'',5''); 116,4 (C-1); 116,8 (C-9a); 118,0 (C-5); 123,8 (C-8a); 125,0 (C-7); 125,6 (C-2',6'); 126,1 (C-8); 127,5 (C-4'); 128,3 (C-2'',6''); 128,4 (C-3',5'); 132,5 (C-1''); 133,0 (C-6); 135,6 (C-2); 139,0 (C-1'); 155,8 (C-4b); 158,6 (C-4''); 162,6 (C-4a); 174,2 (C-9);

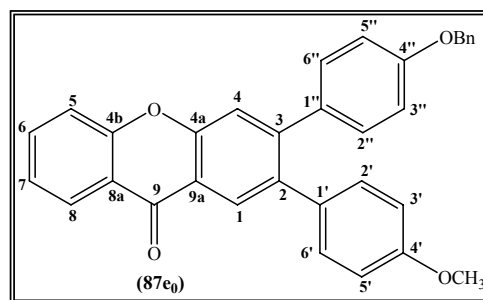
**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 380 ( $M^{+\bullet}$ , 14), 379 (29), 378 (100), 377 (30), 363 (16), 347 (24), 335 (13), 334 (14), 333 (11), 305 (11), 276 (8), 215 (6), 135 (7), 105 (5).

**3-(4-benziloxifenil)-2-(4-metoxifenil)xantona (87e<sub>0</sub>);** p.f. = 140-142°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>; C, 81,80 %; H, 4,99 %;

Encontrado: C, 82,02 %; H, 5,06 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,81 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 5,06 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,80 (d, 2H, H-3',5'  $J$  8,8 Hz); 6,90 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz); 7,11 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,15 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,8 Hz); 7,34-7,46 (m, 6H, H-7 e 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,520 (d, 1H, H-5  $J$  7,8 Hz); 7,522 (s, 1H, H-4); 7,74 (dt, 1H, H-6,  $J$  7,8 e 1,6 Hz); 8,32 (s, 1H, H-1); 8,37 (dd, 1H, H-8,  $J$  8,0 e 1,6 Hz);



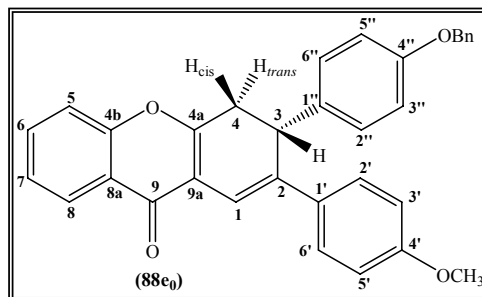
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 70,0 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 113,6 (C-3',5'); 114,5 (C-3'',5''); 118,0 (C-5); 119,2 (C-4); 120,4 (C-9a); 122,0 (C-8a); 123,9 (C-7); 126,8 (C-8); 127,6 (C-2,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,1 (C-4 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,2 (C-1); 128,6 (C-3,5 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 130,9 (C-2'',6''); 131,0 (C-2',6'); 132,4 (C-1'); 132,6 (C-1''); 134,7 (C-6); 136,65 (C-2); 136,72 (C-1 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 147,3 (C-3); 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 158,3 (C-4''); 158,6 (C-4'); 177,1 (C-9);

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 484 ( $M^{+\bullet}$ , 61), 394 (15), 393 (23), 91 (100), 85 (6).

**3-(4-benziloxifenil)-2-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxitona (88e<sub>0</sub>);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 486,1831; encontrado: 350,1829.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,95 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,4 Hz); 3,60 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 8,4 Hz); 3,77 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,22 (d, 1H, H-3, *J* 8,4 Hz); 4,94 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,81 (d, 1H, H-3',5', *J* 8,9 Hz); 6,84 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz); 7,20 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 7,28-7,39 (m, 7H, H-5,7 e H-2,3,4,5,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,43 (s, 1H, H-1); 7,43 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz); 7,58 (dt, 1H, H-6, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,27 (dd, 1H, H-8, *J* 8,0 e 1,6 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,7 (C-4); 40,8 (C-3); 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 69,8 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 113,8 (C-3',5'); 114,5 (C-1); 115,0 (C-3'',5''); 116,9 (C-9a); 117,9 (C-5); 123,8 (C-8a); 124,9 (C-7); 126,1 (C-8); 126,8 (C-2',6'); 127,4 (C-2,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 (C-4 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,3 (C-2'',6''); 128,5 (C-3,5 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 131,5 (C-1'); 132,87 (C-6); 132,90 (C-1''); 135,2 (C-2); 136,8 (C-1 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 155,8 (C-4b); 157,9 (C-4''); 155,9 (C-4'); 162,1 (C-4a); 174,2 (C-9);

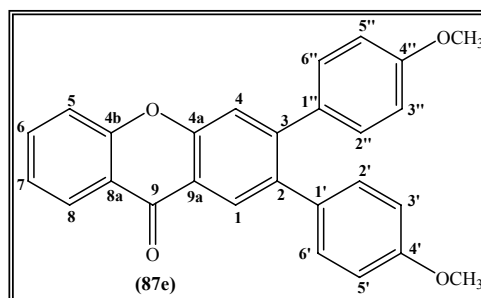
**EM/EI m/z (int. rel.):** 486 (M<sup>+</sup>, 44), 485 (7), 484 (9), 408 (6), 395 (15), 364 (3), 302 (5), 213 (3), 135 (33), 121 (8), 92 (14), 91 (100), 77 (7), 65 (9).

**2,3-di(4-metoxifenil)xantona (87e);** p.f. = 164-166°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>; C, 79,40 %; H, 4,94 %;

Encontrado: C, 79,12 %; H, 5,03 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,807 e 3,813 (s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 6,80 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 6,82 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,8 Hz); 7,11 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,14 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,8 Hz); 7,40 (ddd, 1H, H-7 *J* 7,8; 7,6 e 1,0 Hz); 7,52 (d, 1H, H-5 *J* 7,8 Hz); 7,52 (s, 1H, H-4); 7,74 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,8; 7,6 e 1,7 Hz); 8,32 (s, 1H, H-1); 8,37 (dd, 1H, H-8, *J* 7,8 e 1,7 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,19 e 55,21 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 113,5 e 113,6 (C-3',5' e C-3'',5''); 118,0 (C-5); 119,2 (C-4); 120,4 (C-9a); 122,0 (C-8a); 123,9 (C-7); 126,8 (C-8); 128,1 (C-1); 130,8 e

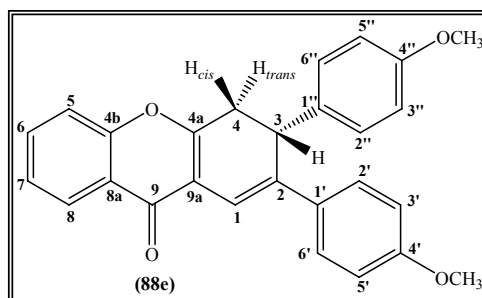
131,0 (C-2',6' e C-2'',6''); 132,35 e 132,43 (C-1' e C-1''); 134,7 (C-6); 136,6 (C-2); 147,3 (C-3), 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 158,5 (C-4'); 159,1 (C-4''); 177,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 408 ( $M^{+}$ , 100), 407 (8), 393 (14), 377 (19), 365 (8), 350 (12), 334 (6), 333 (6), 321 (10).

**2,3-di(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88e);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{27}H_{22}O_4$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 410,1518; encontrado: 410,1526.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,96 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,5 Hz); 3,62 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 8,3 Hz); 3,72 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,24 (d, 1H, H-3,  $J$  8,3 Hz); 6,77 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,7 Hz); 6,83 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,9 Hz); 7,21 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,7 Hz); 7,36 (d, 1H, H-5,  $J$  8,1 Hz);



7,39 (ddd, 1H, H-7,  $J$  7,8; 7,7 e 1,1 Hz); 7,44 (s, 1H, H-1); 7,44 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,9 Hz); 7,60 (ddd, 1H, H-6,  $J$  8,1; 7,7 e 1,7 Hz); 8,29 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,8 e 1,7 Hz);

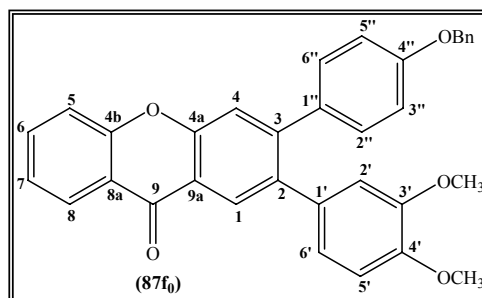
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 36,8 (C-4); 40,9 (C-3); 55,1 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,3 (4'-OCH<sub>3</sub>); 113,8 (C-3',5'); 114,2 (C-3'',5''); 114,6 (C-1); 117,0 (C-9a); 118,0 (C-5); 123,9 (C-8a); 125,0 (C-7); 126,2 (C-8); 126,9 (C-2',6'); 128,4 (C-2'',6''); 131,6 (C-1'); 132,7 (C-1''); 132,9 (C-6); 135,3 (C-2); 155,9 (C-4b); 158,6 (C-4''); 159,1 (C-4'); 162,1 (C-4a); 174,2 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 410 ( $M^{+}$ , 21), 409 (24), 408 (100), 393 (11), 377 (13), 365 (6), 350 (8), 321 (6), 303 (11), 121 (6).

**3-(4-benziloxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87f<sub>0</sub>);** p.f. = 188-189°C;

**EMAR (EI):**  $C_{34}H_{26}O_5$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 514,1780; encontrado 514,1785.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,61 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 5,06 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,59 (d, 1H, H-2',  $J$  1,8 Hz); 6,79-6,86 (m, 2H, H-5',6'); 6,90 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz); 7,15 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,8 Hz); 7,31-7,46 (m, 6H, H-7 e 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,52 (d, 1H, H-5,  $J$  7,9 Hz); 7,53 (s,



<sup>1</sup>H, H-4); 7,75 (dt, 1H, H-6, *J* 7,9 e 1,8 Hz); 8,36 (s, 1H, H-1); 8,38 (dd, 1H, H-8, *J* 8,2 e 1,8 Hz);

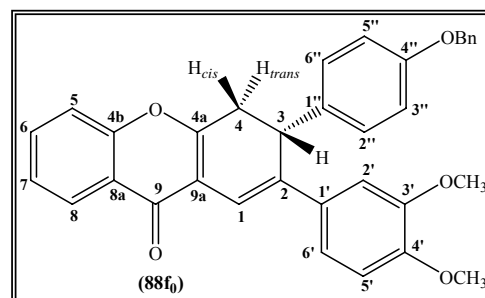
**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3'-OCH<sub>3</sub>); 69,9 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 110,8 (C-5'); 113,4 (C-2'); 114,6 (C-3'',5''); 118,0 (C-5); 119,2 (C-4); 120,4 (C-9a); 121,9 (C-8a); 122,2 (C-6'); 123,9 (C-7); 126,8 (C-8); 127,4 (C-2,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 (C-1); 128,0 (C-4 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,6 (C-3,5 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 130,8 (C-2'',6''); 132,5 (C-1'); 132,7 (C-1''); 134,7 (C-6); 136,7 (C-2 e C-1 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 147,3 (C-3); 148,0 (C-3'); 148,2 (C-4'); 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 158,3 (C-4''); 177,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 514 (M<sup>+</sup>, 11), 388 (11), 166 (11), 165 (13), 91 (100), 77 (3), 65 (5).

**3-(4-benziloxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88f<sub>0</sub>);** Óleo amarelo;

**EMAR (ESI):** (C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: calculado, 517,1996, encontrado: 517,2010.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,95 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,5 Hz); 3,61 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 8,4 Hz); 3,83 e 3,84 (2s, 6H, 3',4'-OCH<sub>3</sub>); 4,23 (d, 1H, H-3, *J* 8,3 Hz); 4,94 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,74 (d, 1H, H-5', *J* 8,5 Hz); 6,84 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-6', *J* 8,5 e 2,1 Hz); 7,09 (d, 1H, H-



2', *J* 2,1 Hz); 7,21 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 7,28-7,39 (m, 7H, H-H-5,7 e H-2,3,4,5,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,44 (s, 1H, H-1); 7,57 (dt, 1H, H-6, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 8,28 (dd, 1H, H-8, *J* 7,9 e 1,6 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 36,7 (C-4); 41,1 (C-3); 55,8 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 69,9 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 108,7 (C-2'); 110,8 (C-5'); 114,8 (C-1); 115,2 (C-3'',5''); 116,9 (C-9a); 118,0 (C-5); 118,3 (C-6'); 123,8 (C-8a); 125,0 (C-7); 126,1 (C-8); 125,7 (C-2,6 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 (C-4 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,3 (C-2'',6''); 128,5 (C-3,5 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 132,0 (C-1'); 133,0 (C-6); 133,1 (C-1''); 135,5 (C-2); 136,9 (C-1 de 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 148,7 e 148,8 (C-3',4'); 155,8 (C-4b); 157,9 (C-4''); 162,3 (C-4a); 174,2 (C-9);

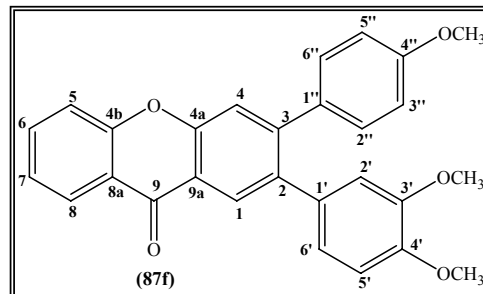
**EM/EI m/z (int. rel.):** 516 (M<sup>+</sup>, 15), 515 (3), 513 (6), 468 (2), 424 (5), 380 (3), 354 (14), 273 (4), 165 (6), 92 (12), 91 (100), 77 (5), 72 (8), 65 (8), 59 (17).

**3-(4-metoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87f);** p.f. = 155-156°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; C, 76,70 %; H, 5,06 %;

Encontrado: C, 76,47 %; H, 4,93 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,63 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 6,60 (d, 1H, H-2', *J* 1,7 Hz); 6,83 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,6 Hz); 6,79-6,85 (m, 2H, H-5',6'); 7,15 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,6 Hz); 7,41 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,0; 7,7 e 1,1 Hz); 7,52 (d, 1H, H-5, *J* 8,0 Hz); 7,53 (s, 1H, H-4); 7,75



(ddd, 1H, H-6, *J* 8,0; 7,7 e 1,7 Hz); 8,36 (s, 1H, H-1); 8,38 (dd, 1H, H-8, *J* 8,0 e 1,7 Hz);

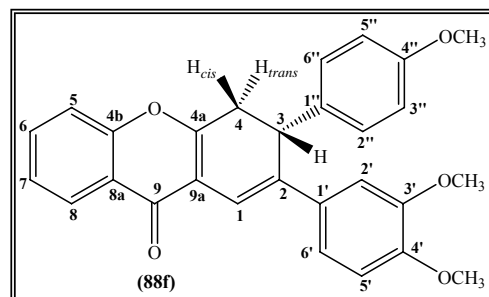
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,3 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3'-OCH<sub>3</sub>); 110,8 (C-5'); 113,3 (C-2'); 113,6 (C-3'',5''); 118,0 (C-5); 119,2 (C-4); 120,4 (C-9a); 121,9 (C-8a); 122,2 (C-6'); 123,9 (C-7); 126,8 (C-8); 127,9 (C-1); 130,7 (C-2'',6''); 132,4 (C-1''); 132,6 (C-1'); 134,7 (C-6); 136,7 (C-2); 147,3 (C-3), 147,9 e 148,2 (C-3' e C-4'); 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 159,1 (C-4''); 177,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 438 (M<sup>+</sup>, 100), 423 (8), 407 (9).

**3-(4-metoxifenil)2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88f);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 440,1624; encontrado 440,1623.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,96 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,6 Hz); 3,62 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 8,8 Hz); 3,71 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,84 e 3,86 (2s, 6H, 3',4'-OCH<sub>3</sub>); 4,24 (d, 1H, H-3, *J* 8,8 Hz); 6,75 (d, 1H, H-5', *J* 8,5 Hz); 6,77 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-6', *J* 8,5 e 2,2 Hz); 7,10 (d, 1H, H-2', *J* 2,2



Hz); 7,21 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 7,35 (dd, 1H, H-5, *J* 8,3 e 1,0 Hz); 7,38 (ddd, 1H, H-7, *J* 7,8; 7,7 e 1,0 Hz); 7,44 (s, 1H, H-1); 7,59 (ddd, 1H, H-6, *J* 8,3; 7,7 e 1,7 Hz); 8,29 (dd, 1H, H-8, *J* 7,8 e 1,7 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,7 (C-4); 41,1 (C-3); 55,1 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,81 e 55,82 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 108,7 (C-2'); 110,8 (C-5'); 114,2 (C-3'',5''); 114,8 (C-1); 116,9 (C-9a); 118,0 (C-5); 118,2 (C-6'); 123,8 (C-8a); 125,0 (C-7); 126,1 (C-8); 128,3 (C-2'',6''); 132,0 (C-1'); 132,8 (C-1'');

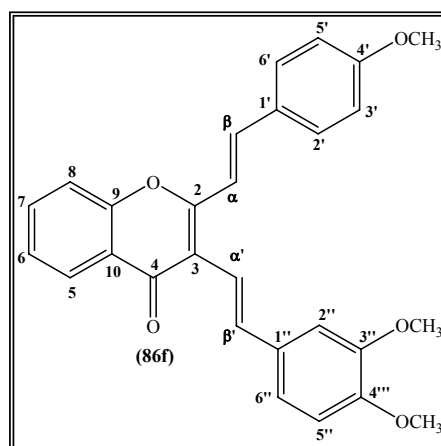
132,9 (C-6); 135,5 (C-2); 148,7 e 148,8 (C-3' e C-4'); 155,8 (C-4b); 158,6 (C-4''); 162,2 (C-4a); 174,2 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 439 (29), 438 (53), 423 (11), 391 (8), 333 (10), 303 (13), 165 (47), 151 (14), 121 (8), 86 (8), 84 (13).

**(*E,E*)-4',3'',4''-trimetoxi-2,3-diestirilcromona (86f);** p.f. = 181-182°C;

**EMAR (EI):** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 440,1624; encontrado, 440,1617.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,86 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,89 (d, 1H, H-5'', *J* 8,4 Hz); 6,95 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,9 Hz); 7,11 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,4 e 1,8 Hz); 7,12 (d, 1H, H- $\alpha'$ , *J* 15,7 Hz); 7,14 (d, 1H, H-2'', *J* 1,8 Hz); 7,28 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 15,8 Hz); 7,31 (d, 1H, H- $\beta'$ , *J* 15,7 Hz); 7,39 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,7; 7,6 e 0,9 Hz); 7,53 (d, 1H, H-8, *J* 7,7 Hz); 7,56 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,9 Hz); 7,67 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 15,8 Hz); 7,68 (dt, 1H, H-7, *J* 7,7 e 1,6 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-5, *J* 7,7 e 1,6 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 109,1 (C-2''); 111,1 (C-5''); 114,5 (C-3',5'); 116,5 (C- $\alpha$ ); 117,4 e 117,5 (C-8 e C- $\alpha'$ ); 118,8 (C-3); 119,9 (C-6''); 123,1 (C-10); 124,6 (C-6); 126,1 (C-5); 128,4 (C-1'); 129,2 (C-2',6'); 130,8 (C-1''); 133,4 (C-7); 135,7 (C- $\beta'$ ); 136,6 (C- $\beta$ ); 149,0 (C-3''), 149,1 (C-4''); 155,1 (C-9); 158,3 (C-2); 160,9 (C-4'); 177,6 (C-4);

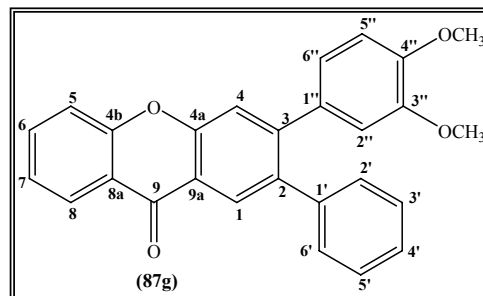
**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 ( $M^{+\bullet}$ , 18), 439 (26), 438 (100), 423 (23), 408 (6), 395 (7), 391 (10), 380 (8), 363 (8), 321 (7), 320 (6).

**2-fenil-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87g);** p.f. = 21-214°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>; C, 79,40 %; H, 4,94 %;

Encontrado: C, 79,07 %; H, 4,91 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,52 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,56 (d, 1H, H-2'', J 2,0 Hz); 6,83 (d, 1H, H-5'', J 8,3 Hz); 6,92 (dd, 1H, H-6'', J 8,3 e 2,0 Hz); 7,18-7,21 (m, 2H, H-2',6'); 7,24-7,28 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,40 (ddd, 1H, H-7 J 7,8; 7,6 e 1,0 Hz); 7,52 (d, 1H, H-5 J 8,0 Hz); 7,58 (s, 1H, H-4);



7,74 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,6 e 1,7 Hz); 8,35 (s, 1H, H-1); 8,37 (dd, 1H, H-8, J 7,8 e 1,7 Hz);

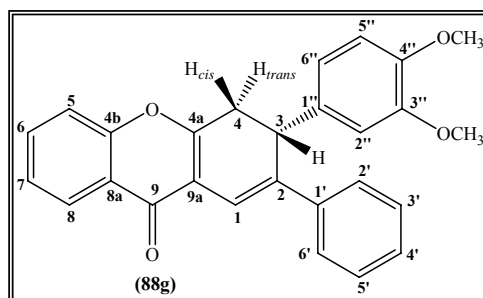
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,5 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4''-OCH<sub>3</sub>); 110,7 (C-5''); 113,3 (C-2''); 117,9 (C-5); 119,0 (C-4); 120,4 (C-9a); 121,89 (C-6''); 121,93 (C-8a); 123,9 (C-7); 126,7 (C-8); 126,8 (C-4'); 128,1 (C-3',5'); 128,3 (C-1); 129,8 (C-2',6'); 132,2 (C-1''); 134,7 (C-6); 137,0 (C-2); 140,2 (C-1'); 147,2 (C-3); 148,1 e 148,6 (C-3'' e C-4''); 155,3 (C-4a); 156,2 (C-4b); 176,9 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 408 (M<sup>+</sup>, 100), 393 (15), 377 (814), 361 (13), 350 (10), 333 (15), 321 (10), 305 (8), 292 (6).

**2-fenil-3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88g);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 410,1518; encontrado, 410,1515.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,99 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, J 17,3 e 1,5 Hz); 3,63 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, J 17,3 e 8,9 Hz); 3,77 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 4,25 (dd, 1H, H-3, J 8,9 e 1,5 Hz); 6,71 (d, 1H, H-5'', J 8,2 Hz); 6,82 (d, 1H, H-2'', J 2,0 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-6'', J 8,2 e 2,0 Hz); 7,22-7,32 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,36 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz); 7,38 (ddd, 1H, H-7, J 7,8; 7,7 e 1,3 Hz); 7,47-7,50 (m, 2H, H-2',6'); 7,54 (s, 1H, H-1); 7,60 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,7 e 1,6 Hz); 8,28 (dd, 1H, H-8, J 7,8 e 1,6 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,96 (C-4); 41,3 (C-3); 55,7 e 55,8 (3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 110,3 (C-2''); 111,4 (C-5''); 116,6 (C-1); 116,7 (C-9a); 118,0 (C-5); 119,2 (C-6''); 123,8 (C-8a); 125,0 (C-7);

125,6 (C-2',6'); 126,1 (C-8); 127,5 (C-4'); 128,4 (C-3',5'); 132,99 e 133,01 (C-6 e C-1''); 135,6 (C-2); 139,1 (C-1'); 148,0 (C-4''); 149,1 (C-3''); 155,8 (C-4b); 162,6 (C-4a); 174,1 (C-9);

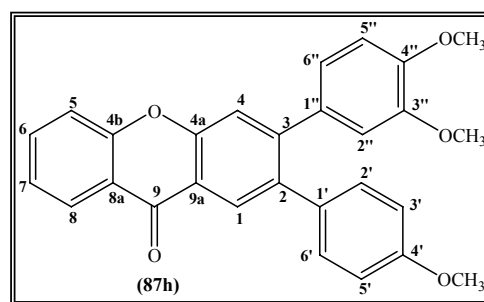
**EM/EI m/z (int. rel.):** 410 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 409 (53), 408 (73), 395 (18), 393 (19), 379 (10), 377 (12), 361 (18), 334 (16), 333 (46), 321 (11), 299 (31), 273 (27), 215 (10), 202 (8), 165 (12), 151 (11), 105 (14), 86 (17), 84 (26).

**2-(4-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87h);** p.f. = 148-150°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{28}H_{22}O_5$ ; C, 76,70 %; H, 5,06 %;

Encontrado: C, 76,41 %; H, 5,42 %

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,60 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 6,61 (d, 2H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 6,81 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,83 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,0 Hz); 6,90 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,0 e 2,0 Hz); 7,11 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,40 (ddd, 1H, H-7  $J$  7,8; 7,7 e 0,9 Hz); 7,52 (dd, 1H, H-5  $J$  8,1 e 0,9 Hz); 7,56 (s, 1H, H-4); 7,75 (ddd, 1H, H-6,  $J$  8,1; 7,7 e 1,7 Hz); 8,33 (s, 1H, H-1); 8,37 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,8 e 1,7 Hz);



**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3''-OCH<sub>3</sub>); 110,7 (C-5''); 113,2 (C-2''); 113,6 (C-3',5'); 118,0 (C-5); 119,0 (C-4); 120,4 (C-9a); 121,9 (C-8a e C-6'); 123,9 (C-7); 126,7 (C-8); 128,1 (C-1); 130,9 (C-2',6'); 132,4 e 132,5 (C-1' e C-1''); 134,7 (C-6); 136,6 (C-2); 147,3 (C-3), 148,2 e 148,5 (C-3'' e C-4''); 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 158,6 (C-4'); 177,0 (C-9);

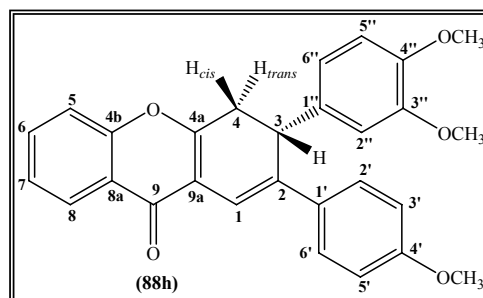
**EM/EI m/z (int. rel.):** 438 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 423 (11), 407 (14), 380 (8), 363 (8), 309 (8), 308 (31), 307 (25), 293 (14), 292 (12), 291 (12), 277 (10), 250 (7), 222 (6), 188 (24), 151 (8), 102 (9), 86 (8), 84 (11).



**2-(4-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxitona (88h);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 440,1624; encontrado, 440,1624.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,98 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, J 17,2 e 1,3 Hz); 3,62 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, J 17,2 e 8,8 Hz); 3,76 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 4,22 (dd, 1H, H-3, J 8,8 e 1,3 Hz); 6,71 (d, 1H, H-5'', J 8,1 Hz); 6,81-6,86 (m, 2H, H-2'' e H-6''); 6,83 (d, 2H, H-3',5', J 8,9 Hz); 7,36 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz);



7,38 (ddd, 1H, H-7, J 7,7; 7,6 e 1,4 Hz); 7,44 (s, 1H, H-1); 7,44 (d, 2H, H-2',6', J 8,9 Hz); 7,60 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,7 e 1,6 Hz); 8,28 (dd, 1H, H-8, J 7,6 e 1,6 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,8 (C-4); 41,4 (C-3); 55,3; 55,75 e 55,80 (4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 110,4 (C-2''); 111,4 (C-5''); 113,9 (C-3',5'); 114,8 (C-1); 116,9 (C-9a); 118,0 (C-5); 119,2 (C-6''); 123,8 (C-8a); 125,0 (C-7); 126,2 (C-8); 126,9 (C-2',6'); 131,7 (C-1'); 132,9 (C-6); 133,1 (C-1''); 135,3 (C-2); 148,0 (C-4''); 149,1 (C-3''); 155,9 (C-4b); 159,2 (C-4'); 162,2 (C-4a); 174,2 (C-9);

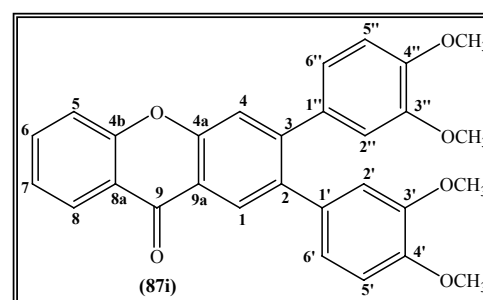
**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 (M<sup>+</sup>, 13), 439 (26), 438 (100), 423 (13), 497 (14), 391 (7), 380 (7), 363 (7).

**2,3-di(3,4-dimetoxifenil)xantona (87i);** p.f. = 171-173°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>; C, 74,35 %; H, 5,16 %;

Encontrado: C, 74,25 %; H, 5,22 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,63 e 3,66 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 e 3,89 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 6,63 (s largo, 2H, H-2' e H-2''); 6,80-6,89 (m, 4H, H-5',H-6', H-5'' e H-6''); 7,41 (dd, 1H, H-7 J 8,2 e 7,7 Hz); 7,52 (d, 1H, H-5 J 8,1 Hz); 7,56 (s, 1H, H-4); 7,75 (ddd, 1H, H-6, J 8,1; 7,7 e 1,6 Hz); 8,36 (s, 1H, H-1); 8,38 (dd, 1H, H-8, J 8,2 e 1,6 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,69 e 55,71 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3',3''-OCH<sub>3</sub>); 110,8 (C-5' e C-5''); 113,0 (C-2''); 113,2 (C-2'); 118,0 (C-5); 119,1 (C-4); 120,4 (C-9a); 121,9 (C-6' e C-6''); 122,2 (C-8a); 123,9 (C-7); 126,7 (C-8); 128,0 (C-1); 132,5 e 132,7 (C-1' e C-1''); 134,8

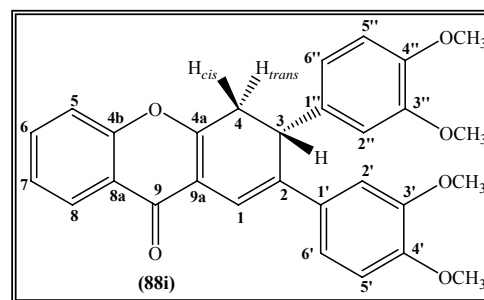
(C-6); 136,7 (C-2); 147,3 (C-3), 148,0; 148,3 e 148,6 (C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 177,0 (C-9);

EM/EI m/z (int. rel.): 468 ( $M^{+•}$ , 100), 453 (10), 379 (5), 97 (6).

**2,3-di(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88i);** Óleo amarelo;

EMAR (EI):  $C_{29}H_{26}O_6$  [ $M^{+•}$ ]: calculado, 470,1729; encontrado, 470,1739.

RMN  $^1H$ :  $\delta$  = 2,98 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,5 Hz); 3,63 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 8,3 Hz); 3,77 e 3,79 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,85 e 3,86 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 4,23 (d, 1H, H-3,  $J$  8,3 Hz); 6,72 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,0 Hz); 6,76 (d, 1H, H-5',  $J$  8,4 Hz); 6,83 (d, 1H, H-6'',  $J$  2,0 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-2'',



$J$  8,0 e 2,0 Hz); 6,98 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,4 e 2,1 Hz); 7,11 (d, 1H, H-2',  $J$  2,1 Hz); 7,36 (dd, 1H, H-5,  $J$  8,5 e 1,0 Hz); 7,38 (dt, 1H, H-7  $J$  7,7 e 1,0 Hz); 7,45 (s, 1H, H-1); 7,60 (ddd, 1H, H-6,  $J$  8,5; 7,7 e 1,7 Hz); 8,28 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,7 e 1,7 Hz);

RMN  $^{13}C$ :  $\delta$  = 36,7 (C-4); 41,5 (C-3); 55,7; 55,77 e 55,80 (3',4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 108,7 (C-2'); 110,2 (C-2''); 110,8 (C-5'); 111,4 (C-5''); 114,9 (C-1); 116,8 (C-9a); 117,9 (C-5); 118,2 (C-6'); 119,1 (C-6''); 123,7 (C-8a); 125,0 (C-7); 126,1 (C-8); 132,0 (C-1'); 133,0 (C-6); 133,2 (C-1''); 135,4 (C-2); 148,0; 148,7 e 149,1 (C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 155,8 (C-4b); 162,3 (C-4a); 174,1 (C-9);

EM/EI m/z (int. rel.): 470 ( $M^{+•}$ , 78), 469 (28), 468 (100), 455 (7), 453 (10), 421 (7), 333 (16), 332 (7), 84 (7).

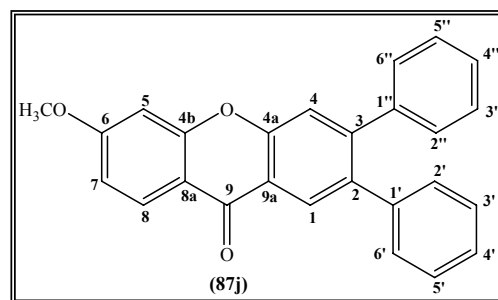
**2,3-difenil-6-metoxixantona (87j);** p.f. = 151-153°C;

Microanálise elementar: Calculado para  $C_{26}H_{18}O_3$ ; C, 82,52 %; H, 4,79 %;

Encontrado: C, 82,56 %; H, 4,92 %;

RMN  $^1H$ :  $\delta$  = 3,95 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,91 (d, 1H, H-5  $J$  2,4 Hz); 6,96 (dd, 1H, H-7  $J$  8,9 e 2,4 Hz); 7,15-7,28 (m, 10H, 2,3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,52 (s, 1H, H-4); 8,28 (d, 1H, H-8,  $J$  8,9 Hz); 8,36 (s, 1H, H-1);

RMN  $^{13}C$ :  $\delta$  = 55,8 (6-OCH<sub>3</sub>); 100,2 (C-5); 113,3



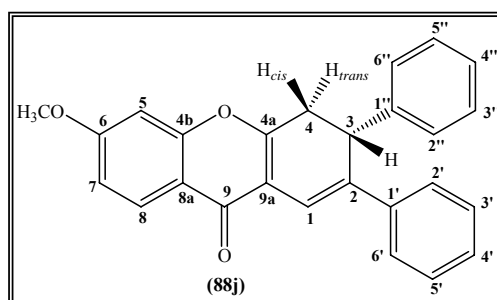
(C-7); 115,9 (C-8a); 119,3 (C-4); 120,8 (C-9a); 126,8 (C-4'); 127,5 (C-4''); 128,0 (C-3',5'); 128,1 (C-3'',5''); 128,3 (C-1 e C-8); 129,6 (C-2'',6''); 129,9 (C-2',6'); 137,0 (C-2); 139,88 e 139,94 (C-1' e C-1''); 147,0 (C-3), 155,2 (C-4a); 158,2 (C-4b); 165,0 (C-6); 176,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 378 ( $M^{+}$ , 100), 377 (63), 363 (13), 335 (7), 334 (16), 277 (5), 276 (7), 228 (5), 226 (5).

**2,3-difenil-6-metoxi-3,4-di-hidroxantona (88j);** Óleo esbranquiçado;

**EMAR (EI):**  $C_{26}H_{20}O_3$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 380,1412; encontrado, 380,1444.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,96 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,5 Hz); 3,64 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 9,0 Hz); 3,85 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 4,28 (dd, 1H, H-3,  $J$  9,0 e 1,5 Hz); 6,74 (d, 1H, H-5,  $J$  2,4 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-7,  $J$  8,9 e 2,4 Hz); 7,18-7,32 (m, 8H, H-3',4',5',2'',3'',4'',5'',6''); 7,45-7,48 (m, 2H, H-2',6'); 7,54 (s, 1H, H-1); 8,18 (d, 1H, H-8,  $J$  8,9 Hz);



**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 36,6 (C-4); 41,7 (C-3); 55,7 (6-OCH<sub>3</sub>); 100,4 (C-5); 114,2 (C-7); 116,6 (C-9a); 116,9 (C-1); 117,7 (C-8a); 125,6 (C-2',6'); 127,1 (C-4'); 127,3 (C-2'',6''); 127,46 e 127,49 (C-8 e C-4''); 128,4 (C-3',5'); 128,9 (C-3'',5''); 135,0 (C-2); 139,1 (C-1'); 140,8 (C-1''); 157,5 (C-4b); 161,8 (C-4a); 163,5 (C-6); 173,8 (C-9);

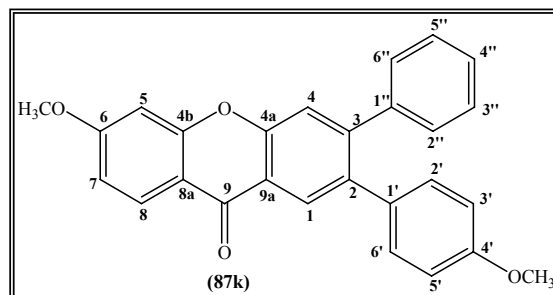
**EM/EI m/z (int. rel.):** 380 ( $M^{+}$ , 8), 379 (20), 378 (100), 377 (51), 363 (11), 334 (11), 303 (8).

**3-fenil-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)xantona (87k);** p.f. = 191-193°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{27}H_{20}O_4$ ; C, 76,40 %; H, 4,94 %;

Encontrado: C, 76,63 %; H, 4,96 %;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,79 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,77 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,91 (d, 1H, H-5,  $J$  2,4 Hz); 6,96 (dd, 1H, H-7,  $J$  8,9 e 2,4 Hz); 7,09 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,12-7,23 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,30



(m, 3H, H-3'',4'',5''); 8,28 (d, 1H, H-8, *J* 8,9 Hz); 8,33 (s, 1H, H-1);

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (6-OCH<sub>3</sub>); 100,2 (C-5); 113,2 (C-7); 113,4 (C-3',5'); 115,9 (C-8a); 119,3 (C-4); 120,8 (C-9a); 127,4 (C-4''); 128,0 (C-1); 128,1 (C-3'',5''); 128,3 (C-8); 129,6 (C-2'',6''); 131,0 (C-2',6'); 132,2 (C-1'); 136,6 (C-2); 140,1 (C-1''); 147,0 (C-3); 155,0 (C-4a); 158,2 (C-4b); 158,5 (C-4'); 165,0 (C-6); 176,1 (C-9);

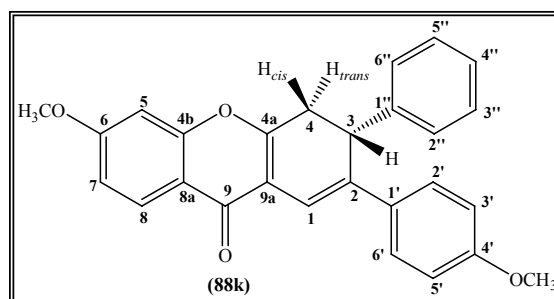
**EM/EI m/z (int. rel.):** 408 (M<sup>+</sup>•, 100), 407 (12), 393 (11), 377 (9), 365 (8), 350 (5).

**3-fenil-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88k);** Óleo esbranquiçado;

**EMAR (ED):** C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>•]: calculado,

410,11518; encontrado, 410,1528.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,94 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,4 Hz); 3,61 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 8,6 Hz); 3,76 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 4,25 (d largo, 1H, H-3, *J* 8,6 Hz); 6,72 (d, 1H, H-5, *J* 2,4 Hz); 6,80 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8



H); 6,93 (dd, 1H, H-7, *J* 8,9 e 2,4 Hz); 7,17-7,31 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,41 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,44 (s, 1H, H-1); 8,17 (d, 1H, H-8, *J* 8,9 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 36,5 (C-4); 41,7 (C-3); 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (6-OCH<sub>3</sub>); 100,3 (C-5); 113,8 (C-3',5'); 114,2 (C-7); 114,9 (C-1); 116,7 (C-9a); 117,7 (C-8a); 126,8 (C-2',6'); 127,1 (C-4''); 127,3 (C-2'',6''); 127,4 (C-8); 128,9 (C-3'',5''); 131,6 (C-1'); 134,6 (C-2); 140,9 (C-1''); 157,5 (C-4b); 159,0 (C-4'); 161,4 (C-4a); 163,5 (C-6); 173,8 (C-9);

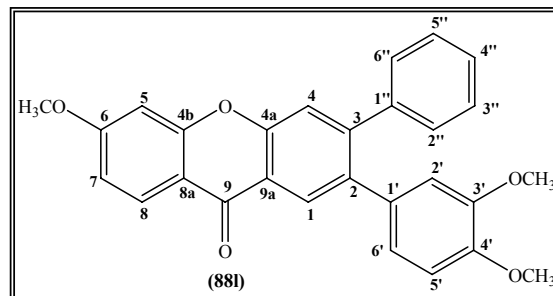
**EM/EI m/z (int. rel.):** 410 (M<sup>+</sup>•, 9), 409 (24), 408 (81), 407 (22), 393 (14), 380 (12), 379 (31), 378 (100), 377 (77), 365 (12), 364 (14), 363 (15), 350 (12), 349 (19), 334 (22), 333 (27), 332 (13), 303 (12), 277 (11), 276 (10).

**3-fenil-6-metoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87l);** p.f. = 169-170°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; C, 76,70 %; H, 5,06 %;

Encontrado: C, 76,68 %; H, 5,32 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,56 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,54 (d, 1H, H-2', J 2,0 Hz); 6,79 (d, 1H, H-5', J 8,3 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-6', J 8,3 e 2,0 Hz); 6,92 (d, 1H, H-5 J 2,4 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-7 J 8,9 e 2,4 Hz); 7,20-7,24 (m, 2H, H-2'',6''); 7,27-7,32 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,51 (s, 1H, H-4); 8,29 (d, 1H, H-8, J 8,9 Hz); 8,37 (s, 1H, H-1);



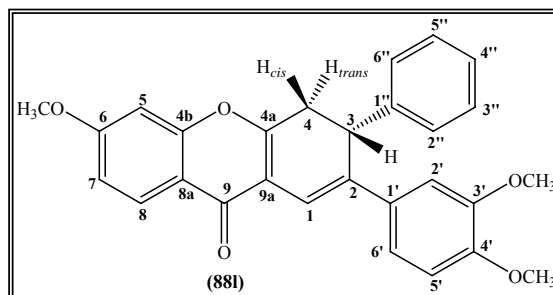
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (6-OCH<sub>3</sub>); 100,2 (C-5); 110,7 (C-5'); 113,3 (C-7); 113,4 (C-2'); 115,9 (C-8a); 119,2 (C-4); 120,8 (C-9a); 122,1 (C-6'); 127,4 (C-4''); 127,8 (C-1); 128,2 (C-3'',5''); 128,3 (C-8); 129,5 (C-2'',6''); 132,3 (C-1'); 136,6 (C-2); 140,3 (C-1''); 147,0 (C-3); 147,9 e 148,1 (C-3' e C-4'); 155,1 (C-4a); 158,2 (C-4b); 165,1 (C-6); 176,1 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 438 (M<sup>+</sup>, 100), 437 (18), 421 (16), 420 (9), 410 (10), 409 (35), 393 (15), 392 (19), 377 (10), 376 (7), 333 (8), 167 (6).

**3-fenil-6-metoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88l);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 440,1624; encontrado, 440,1619.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,95 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, J 17,3 e 1,5 Hz); 3,63 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, J 17,3 e 9,0 Hz); 3,84 e 3,86 (2s, 9H, 6,3',4'-OCH<sub>3</sub>); 4,26 (dd, 1H, H-3, J 9,0 e 1,5 Hz); 6,74 (d, 1H, H-5', J 8,1 Hz); 6,75 (d, 1H, H-5, J 2,4 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-6', J 8,1 e 2,1 Hz); 6,96 (dd, 1H, H-7, J 9,0 e 2,4 Hz); 7,08 (d, 1H, H-2', J 2,4 Hz); 7,16-7,32 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,45 (s, 1H, H-1); 8,19 (d, 1H, H-8, J 9,0 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,5 (C-4); 41,9 (C-3); 55,7 e 55,8 (6,3',4'-OCH<sub>3</sub>); 100,4 (C-5); 108,7 (C-2'); 110,8 (C-5'); 114,2 (C-7); 115,2 (C-1); 116,7 (C-9a); 117,7 (C-8a); 118,2 (C-6'); 127,1 (C-4''); 127,3 (C-2'',6''); 127,5 (C-8); 129,0 (C-3'',5''); 132,0 (C-1'); 134,8 (C-2);

141,1 (C-1''); 148,7 e 148,8 (C-3' e C-4'); 157,5 (C-4b); 161,5 (C-4a); 163,6 (C-6); 173,8 (C-9);

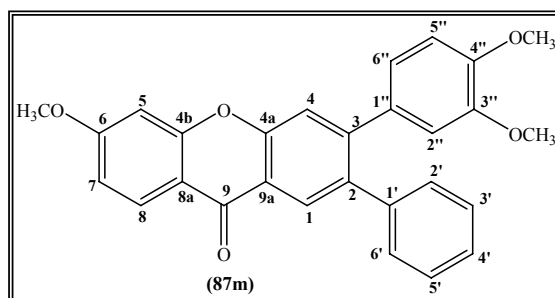
**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 ( $M^{+\bullet}$ , 14), 439 (24), 438 (100), 423 (19), 395 (10), 391 (9), 363 (7), 277 (7).

**2-fenil-6-metoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87m);** p.f. = 165-166°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{28}H_{22}O_5$ ; C, 76,70 %; H, 5,06 %;

Encontrado: C, 76,69 %; H, 4,94 %;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,53 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,55 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,1 Hz); 6,83 (d, 1H, H-5'',  $J$  7,5 Hz); 6,91 (dd, 1H, H-6'',  $J$  7,5 e 2,1 Hz); 6,92 (d, 1H, H-5  $J$  2,2 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-7  $J$  8,8 e 2,2 Hz); 7,18-7,21 (m, 2H, H-2',6'); 7,23-



7,27 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,54 (s, 1H, H-4); 8,28 (d, 1H, H-8,  $J$  8,8 Hz); 8,34 (s, 1H, H-1);

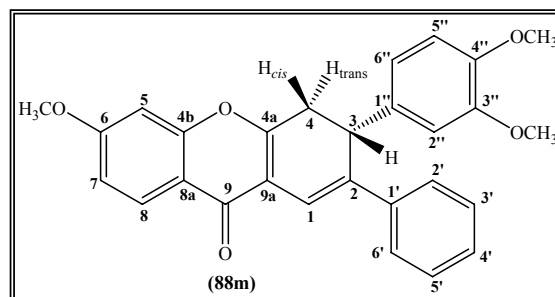
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 55,5 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,79 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,84 (6-OCH<sub>3</sub>); 100,3 (C-5); 110,8 (C-5''); 113,2 (C-7); 113,3 (C-2''); 115,9 (C-8a); 118,7 (C-4); 120,5 (C-9a); 121,9 (C-6''); 126,8 (C-4'); 128,1 (C-3',5'); 128,3 (C-1 e C-8); 129,9 (C-2',6'); 132,3 (C-1''); 136,9 (C-2); 140,3 (C-1'), 146,7 (C-3); 148,1 e 148,5 (C-3'' e C-4''); 155,4 (C-4a); 158,2 (C-4b); 165,0 (C-6); 176,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 438 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 423 (16), 407 (12), 395 (7), 391 (7), 380 (9), 363 (7), 351 (7).

**2-fenil-6-metoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88m);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{28}H_{24}O_5$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 440,1624; encontrado, 440,1623.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,94 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,2 e 1,4 Hz); 3,60 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,2 e 8,8 Hz); 3,76 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,78 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 4,23 (dd, 1H, H-3,  $J$  8,8 e 1,4 Hz); 6,71 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,1 Hz); 6,75 (d, 1H, H-5,  $J$  2,4 Hz); 6,81-6,86



(m, 2H, H-2'',6''); 6,94 (dd, 1H, H-7, *J* 8,9 e 2,4 Hz); 7,19-7,31 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,46-7,49 (m, 2H, H-2',6'); 7,52 (s, 1H, H-1); 8,17 (d, 1H, H-8, *J* 8,9 Hz);

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 36,7 (C-4); 41,3 (C-3); 55,67 e 55,73 (6,3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 100,3 (C-5); 110,3 (C-2''); 111,3 (C-5''); 114,2 (C-7); 116,4 (C-9a); 116,7 (C-1); 117,6 (C-8a); 119,2 (C-6''); 125,6 (C-2',6'); 127,39 e 127,41 (C-8 e C-4'); 128,4 (C-3',5'); 133,0 (C-1''); 135,3 (C-2); 139,2 (C-1'); 147,9 (C-4''); 149,0 (C-3''); 157,5 (C-4b); 162,0 (C-4a); 163,5 (C-6); 173,6 (C-9);

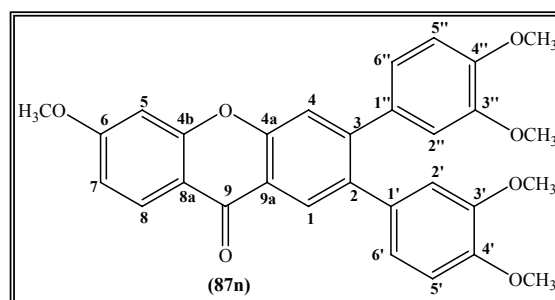
**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 (M<sup>+</sup>, 20), 439 (31), 438 (100), 423 (17), 407 (12), 391 (8), 380 (10), 363 (11), 351 (7), 303 (7).

**6-metoxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)xantona (87n);** p.f. = 174-175°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>; C, 72,28 %; H, 5,26 %;

Encontrado: C, 71,95 %; H, 5,58 %;

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 3,63 e 3,66 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 e 3,89 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,658-6,663 (m, 2H, H-2' e H-2''); 6,79-6,89 (m, 4H, H-5', H-6', H-5'' e H-6''); 6,93 (d, 1H, H-5, *J* 2,4 Hz); 6,98 (dd, 1H, H-7, *J* 8,8 e 2,4 Hz); 7,53 (s, 1H, H-4); 8,29 (d, 1H, H-6, *J* 8,8 Hz); 8,35 (s, 1H, H-1);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,72 e 55,74 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (6,3',3''-OCH<sub>3</sub>); 100,3 (C-5); 110,8 (C-5' e C-5''); 113,1 (C-2' e C-2''); 113,2 (C-7); 115,9 (C-8a); 118,8 (C-4); 120,6 (C-9a); 121,9 e 122,2 (C-6' e C-6''); 128,0 (C-1); 128,3 (C-8); 132,7 e 132,8 (C-1' e C-1''); 136,7 (C-2); 146,8 (C-3), 148,0; 148,4 e 148,6 (C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 155,2 (C-4a); 158,2 (C-4b); 154,1 (C-6); 176,1 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 498 (M<sup>+</sup>, 100), 483 (14), 467 (6), 452 (5), 409 (6).

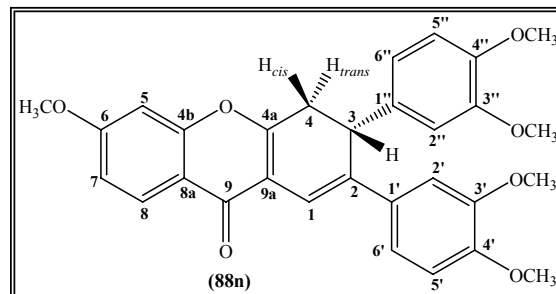
**6-metoxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxicantona (88n);** p.f. = 176-177°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>; C, 71,99 %; H, 5,64 %;

Encontrado: C, 71,34 %; H, 5,58 %;

**EMAR (EI):** C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 500,1835; encontrado, 500,1835.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,94 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,6 Hz); 3,61 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 8,3 Hz); 3,76 e 3,80 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,85 e 3,86 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 4,21 (d largo, 1H, H-3, *J* 8,3 Hz); 6,72 (d, 1H, H-5'', *J* 8,1 Hz); 6,75 (d, 1H, H-5', *J* 7,5 Hz); 6,77 (d, 1H, H-5, *J* 2,3 Hz); 6,82 (d, 1H, H-2'', *J* 2,0 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,1 e 2,0 Hz); 6,96 (dd, 1H, H-7, *J* 8,4 e 2,3 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-6', *J* 7,5 e 2,0 Hz); 7,10 (d, 1H, H-2', *J* 2,0 Hz); 7,43 (s, 1H, H-1); 8,18 (d, 1H, H-8, *J* 8,4 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,7 (C-4); 41,6 (C-3); 55,76 e 55,84 (7,3',4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 100,4 (C-5); 108,7 (C-2'); 110,3 (C-2''); 110,8 (C-5'); 111,4 (C-5''); 114,2 (C-7); 115,1 (C-1); 116,6 (C-9a); 117,7 (C-8a); 118,2 (C-6'); 119,2 (C-6''); 127,5 (C-8); 132,1 (C-1'); 133,4 (C-1''); 135,1 (C-2); 148,0; 148,7; 148,8 e 149,1 (C-3', C-4', C-3'' e C-4''); 157,5 (C-4b); 161,7 (C-4a); 163,6 (C-6); 173,8 (C-9);

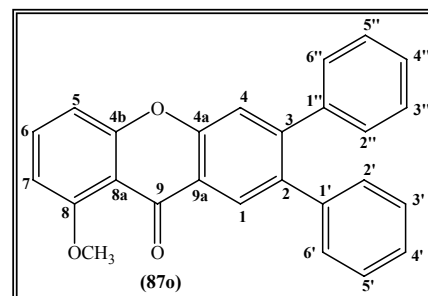
**EM/EI m/z (int. rel.):** 500 (M<sup>+</sup>, 12), 499 (24), 498 (100), 483 (13).

**2,3-difenil-8-metoxicantona (87o);** p.f. = 203-205°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; C, 82,52 %; H, 4,79 %;

Encontrado: C, 82,27 %; H, 4,73%;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 4,04 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,82 (dd, 1H, H-7 *J* 8,4 e 0,7 Hz); 7,07 (dd, 1H, H-5 *J* 8,4 e 0,7 Hz); 7,14-7,27 (m, 10H, 2,3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,47 (s, 1H, H-4); 7,61 (t, 1H, H-6, *J* 8,4 Hz); 8,33 (s, 1H, H-1);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 105,4 (C-7); 110,0 (C-5); 112,6 (C-8a); 118,9 (C-4); 121,8 (C-9a); 126,7 (C-4'); 127,4 (C-4''); 127,9 (C-3',5'); 128,0 (C-3'',5''); 128,4 (C-1); 129,6 (C-2'',6''); 129,9 (C-2',6'); 134,8 (C-6); 136,8 (C-2); 139,9 (C-1' e C-1''); 146,9 (C-3); 154,1 (C-4a); 158,2 (C-4b); 160,7 (C-8); 176,3 (C-9);

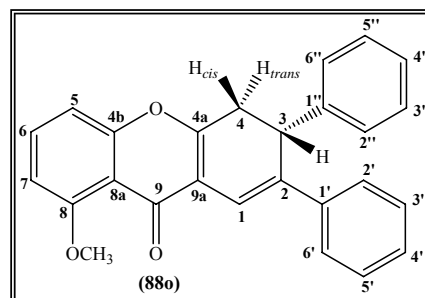


**EM/EI m/z (int. rel.):** 378 ( $M^{+•}$ , 100), 377 (23), 361 (10), 360 (8), 350 (9), 349 (60), 347 (10), 333 (13), 332 (42), 301 (6), 289 (8), 276 (6).

**2,3-difenil-8-metoxi-3,4-di-hidroxantona (88o);** p.f. = 169-172°C;

**EMAR (EI):**  $C_{26}H_{20}O_3$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 380,1412; encontrado, 380,1418.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,91 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,5 Hz); 3,59 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 9,1 Hz); 3,98 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,27 (dd, 1H, H-3,  $J$  9,1 e 1,5 Hz); 6,77 (d, 1H, H-7,  $J$  8,3 Hz); 6,89 (d, 1H, H-5,  $J$  8,3 Hz); 7,17-7,31 (m, 8H, H-3', 4', 5', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 7,45 (t, 1H, H-6,  $J$  8,3 Hz); 7,44-7,47 (m, 2H, H-2', 6'); 7,55 (s, 1H, H-1);



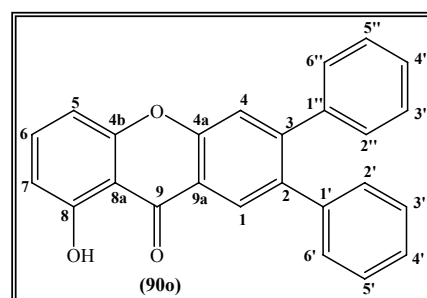
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 36,2 (C-4); 41,7 (C-3); 56,3 (8-OCH<sub>3</sub>); 106,3 (C-7); 110,1 (C-5); 114,4 (C-8a); 117,0 (C-1); 117,8 (C-9a); 125,8 (C-2', 6'); 127,1 e 127,4 (C-4' e C-4''); 127,3, (C-2'', 6''); 128,4 (C-3', 5'); 128,9 (C-3'', 5''); 133,0 (C-6); 134,8 (C-2); 139,2 (C-1'); 140,8 (C-1''); 157,8 (C-4b); 160,09 e 161,13 (C-8 e C-4a); 173,9 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 380 ( $M^{+•}$ , 58), 379 (28), 378 (100), 377 (28), 363 (13), 362 (11), 361 (23), 360 (11), 350 (14), 349 (69), 347 (15), 333 (20), 332 (46), 303 (17), 301 (11), 289 (21), 288 (14), 285 (14), 266 (27), 261 (10), 226 (9), 215 (8).

**2,3-difenil-8-hidroxixantona (90o);** p.f. = 160-162°C;

**EMAR (EI):**  $C_{25}H_{16}O_3$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 364,1099; encontrado, 364,1102.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 6,79 (dd, 1H, H-7  $J$  8,4 e 0,6 Hz); 6,91 (dd, 1H, H-5  $J$  8,4 e 0,6 Hz); 7,12-7,16 (m, 2H, H-2', 6'); 7,17-7,20 (m, 2H, H-2'', 6''); 7,22-7,28 (m, 6H, H-3', 4', 5' e H-3'', 4'', 5''); 7,49 (s, 1H, H-4); 7,57 (t, 1H, H-6,  $J$  8,4 Hz); 8,26 (s, 1H, H-1); 12,67 (s, 1H, 8-OH);



**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 107,0 (C-5); 109,0 (C-8a); 110,5 (C-7); 119,3 (C-4 e C-9a); 127,0 e 127,5 (C-4' e C-4''); 127,7 (C-1); 128,0 e 128,1 (C-3', 5' e C-3'', 5''); 129,5 (C-2'', 6''); 129,8 (C-2', 6'); 136,7 (C-6); 137,2 (C-2); 139,5 e 139,6 (C-1' e C-1''); 148,4 (C-3), 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 161,9 (C-8); 182,0 (C-9);

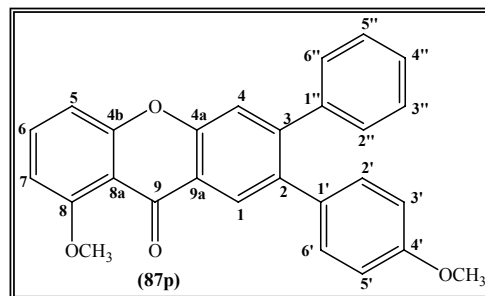
**EM/EI m/z (int. rel.):** 378 ( $M^{+•}$ , 100), 365 (16), 363 (40), 349 (12), 289 (6), 228 (6).

**3-fenil-8-metoxi-2-(4-metoxifenil)xantona (87p);** p.f. = 192-194°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{27}H_{20}O_4$ ; C, 79,40 %; H, 4,94 %;

Encontrado: C, 79,42 %; H, 4,91 %;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,79 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,04 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,78 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,82 (d, 1H, H-7  $J$  8,3 Hz); 7,08 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,08 (dd, 1H, H-5  $J$  8,3 e 0,8 Hz); 7,18-7,21 (m, 2H, H-2'',6''); 7,27-7,29 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,46 (s, 1H, H-4); 7,62 (t, 1H, H-6,  $J$  8,3 Hz); 8,30 (s, 1H, H-1);



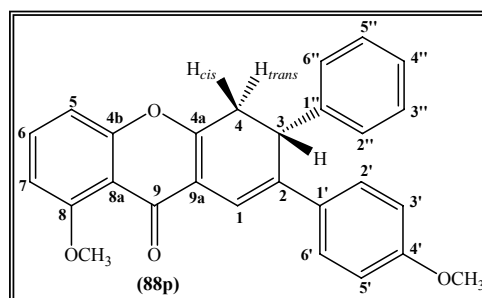
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (8-OCH<sub>3</sub>); 105,4 (C-7); 110,1 (C-5); 112,6 (C-8a); 113,4 (C-3',5'); 118,9 (C-4); 121,9 (C-9a); 127,4 (C-4''); 128,1 (C-3'',5''); 128,2 (C-1); 129,6 (C-2'',6''); 131,0 (C-2',6'); 132,4 (C-1'); 134,8 (C-6); 136,5 (C-2); 140,2 (C-1''); 146,9 (C-3), 153,9 (C-4a); 158,2 (C-4b); 158,5 (C-4'); 160,8 (C-8); 176,4 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 408 ( $M^{+•}$ , 100), 407 (23), 391 (14), 390 (9), 380 (10), 379 (41), 363 (14), 362 (32), 347 (10), 346 (6), 305 (5).

**3-fenil-8-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88p);** p.f. = 168-170°C;

**EMAR (EI):**  $C_{27}H_{22}O_4$  [ $M^{+•}$ ]: calculado, 410,1518; encontrado, 410,1505.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,89 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,5 Hz); 3,58 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 8,5 Hz); 3,76 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,24 (d largo, 1H, H-3,  $J$  8,5 Hz); 6,76 (d, 1H, H-7,  $J$  8,4 Hz); 6,80 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,9 Hz); 6,89 (dd, 1H, H-5,  $J$  8,5 e 0,7 Hz); 7,17-7,30 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,40 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,9 Hz); 7,44 (t, 1H, H-6,  $J$  8,4 Hz); 7,45 (s, 1H, H-1);



**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 36,1 (C-4); 41,7 (C-3); 55,2 (8-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (8-OCH<sub>3</sub>); 106,2 (C-7); 110,1 (C-5); 113,8 (C-3',5'); 114,4 (C-8a); 115,1 (C-1); 117,9 (C-9a); 126,8 (C-2',6'); 127,0 (C-

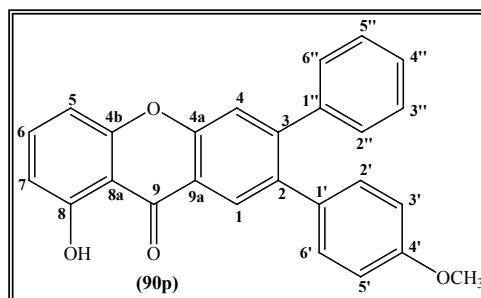
4''); 127,3 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 131,7 (C-1'); 132,9 (C-6); 134,4 (C-2); 140,9 (C-1''); 157,8 (C-4b); 159,0 (C-4'); 159,6 (C-4a); 160,1 (C-8); 173,9 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 410 ( $M^{+\bullet}$ , 10), 409 (28), 408 (100), 407 (34), 391 (21), 390 (15), 380 (18), 379 (62), 363 (26), 362 (43), 347 (16), 305 (9), 153 (10), 152 (13), 137 (14), 121 (21), 99 (16), 78 (9).

**3-fenil-8-hidroxi-2-(4-metoxifenil)xantona (90p);** p.f. = 126-128°C;

**EMAR (EI):**  $C_{27}H_{22}O_4$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 394,1205; encontrado, 394,1204.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,79 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,77 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,81 (dd, 1H, H-7  $J$  8,4 e 0,7 Hz); 6,93 (dd, 1H, H-5  $J$  8,4 e 0,7 Hz); 7,07 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,18-7,21 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,30 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,49 (s, 1H, H-4); 7,59 (t, 1H, H-6,  $J$  8,4 Hz); 8,25 (s, 1H, H-1); 12,70 (s, 1H, 8-OH);



**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 107,0 (C-5); 109,0 (C-8a); 110,5 (C-7); 113,5 (C-3',5'); 119,35 (C-4); 119,38 (C-9a); 127,3 (C-4''); 127,7 (C-1); 128,2 (C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 131,0 (C-2',6'); 131,9 (C-1'); 136,7 (C-6); 136,9 (C-2); 139,8 (C-1''); 148,4 (C-3); 155,0 (C-4a); 156,4 (C-4b); 158,7 (C-4'); 161,9 (C-8) 182,1 (C-9);

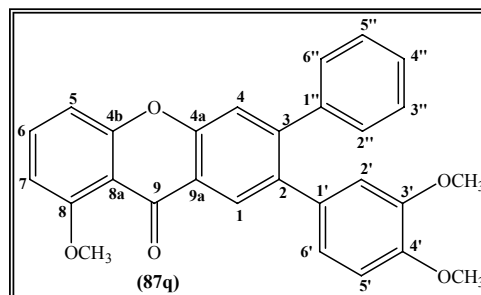
**EM/EI m/z (int. rel.):** 394 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 393 (15), 395 (25), 379 (15), 363 (15), 351 (10), 129 (17), 125 (11), 123 (10), 111 (17), 97 (22), 96 (13), 86 (14), 84 (16), 83 (21), 73 (12), 69 (12).

**3-fenil-8-metoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87q);** p.f. = 189-190°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{28}H_{22}O_5$ ; C, 76,70 %; H, 5,06 %;

Encontrado: C, 76,73 %; H, 5,27 %;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,55 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,04 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,53 (d, 1H, H-2',  $J$  1,9 Hz); 6,80 (d, 1H, H-5',  $J$  8,3 Hz); 6,83 (dd, 1H, H-7,  $J$  8,6 e 0,9 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,3 e 1,9 Hz); 7,09 (dd, 1H, H-5  $J$  8,6 e 0,9 Hz); 7,19-7,22 (m,



2H, H-2'',6''); 7,27-7,31 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,47 (s, 1H, H-4); 7,62 (t, 1H, H-6, *J* 8,6 Hz); 8,35 (s, 1H, H-1);

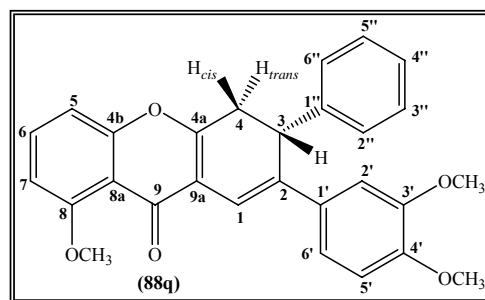
**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 55,5 (3'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (8-OCH<sub>3</sub>); 105,4 (C-7); 110,1 (C-5); 110,7 (C-5'); 112,6 (C-8a); 113,5 (C-2'); 118,8 (C-4); 121,9 (C-9a); 122,1 (C-6'); 127,4 (C-4''); 128,0 (C-1); 128,2 (C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 132,4 (C-1'); 134,8 (C-6); 136,5 (C-2); 140,3 (C-1''); 146,9 (C-3), 147,9 e 148,0 (C-3' e C-4'); 154,0 (C-4a); 158,2 (C-4b); 160,8 (C-8); 176,4 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 438 (M<sup>+</sup>, 100), 424 (7), 423 (25), 408 (6), 395 (13), 391 (12), 380 (6), 363 (6), 351 (8).

**3-fenil-8-metoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88q);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 440,1624; encontrado, 440,1615.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  = 2,91 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,4 Hz); 3,60 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 9,1 Hz); 3,82 e 3,84 (2s, 6H, 3',4'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,25 (dd, 1H, H-3, *J* 9,1 e 1,4 Hz); 6,75 (d, 1H, H-5', *J* 8,4 Hz); 6,78 (dd, 1H, H-7, *J* 8,4 e 0,7 Hz); 6,90 (dd, 1H, H-5, *J* 8,4 e 0,7 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-6', *J* 8,4 e 2,1 Hz); 7,07 (d, 1H, H-2', *J* 2,1 Hz); 7,18-7,31 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,46 (s, 1H, H-1); 7,46 (t, 1H, H-6, *J* 8,4 Hz);



**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$  = 36,1 (C-4); 41,9 (C-3); 55,74 e 55,84 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 106,3 (C-7); 108,7 (C-2'); 110,1 (C-5); 110,8 (C-5'); 114,5 (C-8a); 115,4 (C-1); 117,9 (C-9a); 118,2 (C-6'); 127,1 (C-4''); 127,3 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 133,2 (C-1'); 133,0 (C-6); 135,6 (C-2); 141,1 (C-1''); 148,7 e 148,8 (C-3' e C-4'); 157,9 (C-4b); 159,7 (C-4a); 160,2 (C-8); 174,0 (C-9);

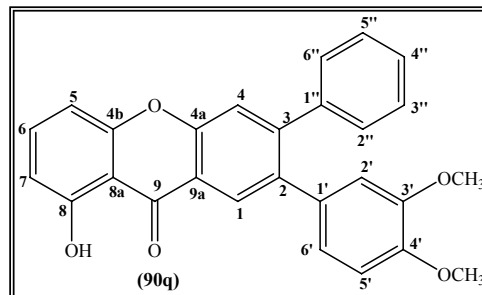
**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 (M<sup>+</sup>, 22), 439 (24), 408 (100), 423 (20), 395 (10), 391 (9), 363 (8).

**3-fenil-8-hidroxi-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (90q);** p.f. = 186-188°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>; C, 76,40 %; H, 4,75 %;

Encontrado: C, 76,11 %; H, 4,75 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,56 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 6,52 (d, 1H, H-2', J 1,9 Hz); 6,80 (d, 1H, H-5', J 8,2 Hz); 6,82 (d, 1H, H-7 J 8,3 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-6', J 8,2 e 1,9 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-5 J 8,3 e 0,7 Hz); 7,20-7,24 (m, 2H, H-2'',6''); 7,28-7,32 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,52 (s, 1H, H-4);



7,61 (t, 1H, H-6, J 8,3 Hz); 8,30 (s, 1H, H-1); 12,69 (s, 1H, 8-OH);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 107,0 (C-5); 109,0 (C-8a); 110,5 (C-7); 110,7 (C-5''); 113,3 (C-2''); 119,3 (C-4); 119,4 (C-9a); 122,1 (C-6'); 127,0 (C-1); 127,7 (C-4''); 128,2 (C-3'',5''); 129,4 (C-2'',6''); 132,0 (C-1'); 136,7 (C-6); 136,9 (C-2); 139,9 (C-1''); 148,09 e 148,12 (C-3',4'), 148,4 (C-3); 155,0 (C-4a); 156,4 (C-4b); 161,9 (C-8) 182,1 (C-9);

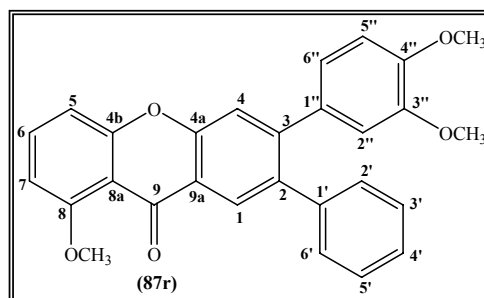
**EM/EI m/z (int. rel.):** 424 (M<sup>+</sup>, 100), 409 (20), 381 (10), 377 (14), 363 (10); 349 (13), 337 (10), 139 (10), 137 (14), 125 (12), 111 (16), 110 (13), 97 (19), 96 (13), 86 (13), 84 (19), 83 (15), 81 (16), 73 (12), 69 (17).

**2-fenil-8-metoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87r);** p.f. = 188-190°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; C, 76,70 %; H, 5,06 %;

Encontrado: C, 76,66 %; H, 5,11 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,52 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 4,04 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,54 (d, 1H, H-2'', J 2,09 Hz); 6,82 (d, 2H, H-5'', J 8,3 Hz e H-7, J 8,4 Hz); 6,90 (dd, 1H, H-6'', J 8,3 e 2,0 Hz); 7,09 (dd, 1H, H-7, J 8,4 e 0,8 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H, H-2',6'); 7,23-7,27 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,50 (s, 1H, H-4); 7,62 (t, 1H, H-6 J 8,4 Hz); 8,31 (s, 1H, H-1);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,5 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4''-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (8-OCH<sub>3</sub>); 105,5 (C-7); 110,0 (C-5); 110,7 (C-5''); 112,6 (C-8a); 113,3 (C-2''); 118,3 (C-4); 121,6 (C-9a); 121,8 (C-6''); 126,7 (C-4'); 128,1 (C-3',5'); 128,4 (C-1); 129,9 (C-2',6'); 132,3 (C-1''); 134,6 (C-6);

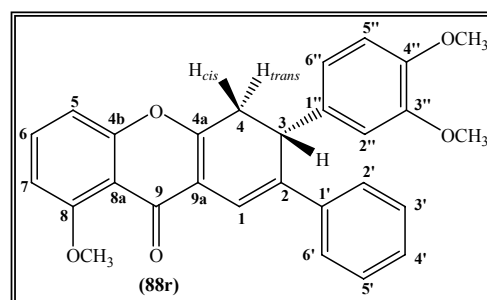
136,8 (C-2); 140,4 (C-1'); 146,6 (C-3), 148,1 e 148,5 (C-3'' e C-4''); 154,2 (C-4a); 158,2 (C-4b); 160,8 (C-8); 176,3 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 438 ( $M^{+}$ , 100), 437 (19), 422 (5), 421 (18), 420 (8), 410 (8), 409 (35), 393 (13), 392 (20), 377 (6), 376 (5), 361 (6), 333 (5).

**2-fenil-8-metoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88r);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{28}H_{24}O_5$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 440,1624; encontrado, 440,1627.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,91 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,4 Hz); 3,58 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 8,6 Hz); 3,76 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,22 (dd, 1H, H-3,  $J$  8,6 e 1,4 Hz); 6,72 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,2 Hz); 6,79 (d, 1H, H-7,  $J$  8,4 Hz); 6,81 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 6,84 (dd,



1H, H-6'',  $J$  8,2 e 2,0 Hz); 6,92 (dd, 1H, H-5,  $J$  8,4 e 0,7 Hz); 7,19-7,31 (m, 3H, H-3', 4', 5'); 7,46 (d, 2H, H-2', 6',  $J$  8,4 Hz); 7,47 (t, 1H, H-6,  $J$  8,4 Hz); 7,53 (s, 1H, H-1);

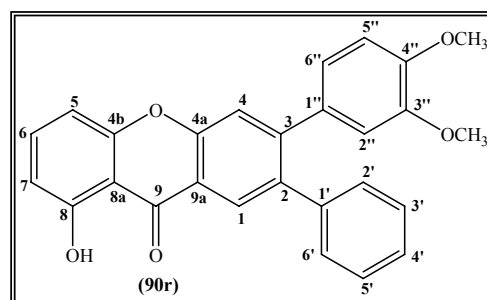
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 36,5 (C-4); 41,5 (C-3); 55,78 e 55,82 (3'', 4''-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 106,3 (C-7); 110,2 (C-5); 110,3 (C-2''); 111,4 (C-5''); 114,4 (C-8a); 116,9 (C-1); 117,7 (C-9a); 119,3 (C-6''); 125,6 (C-2', 6'); 127,4 (C-4'); 128,5 (C-3', 5'); 133,1 (C-6), 133,2 (C-1''); 135,2 (C-2); 139,4 (C-1'); 148,0 (C-4''); 149,1 (C-3''); 157,9 (C-4b); 160,2 (C-8); 160,3 (C-4a); 174,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 ( $M^{+}$ , 18), 439 (23), 438 (100), 437 (23), 421 (24) 420 (11), 410 (10), 409 (42), 393 (18), 392 (25), 361 (8), 151 (8), 137 (9).

**2-fenil-8-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (90r);** p.f. = 165-167°C;

**EMAR (EI):**  $C_{27}H_{20}O_5$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 424,1311; encontrado, 424,1312;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,53 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,55 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 6,83 (dd, 1H, H-7  $J$  8,4 e 0,7 Hz); 6,84 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,3 Hz); 6,92 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,3 e 2,0 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-5  $J$  8,4 e 0,7 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H, H-2', 6'); 7,25-7,30 (m, 3H, H-3', 4', 5'); 7,56 (s, 1H,



H-4); 7,61 (t, 1H, H-6,  $J$  8,4 Hz); 8,28 (s, 1H, H-1); 12,71 (s, 1H, 8-OH);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,6 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4''-OCH<sub>3</sub>); 107,0 (C-5); 109,1 (C-8a); 110,6 (C-7); 110,8 (C-5''); 113,3 (C-2''); 118,8 (C-4); 119,2 (C-9a); 1220 (C-6''); 127,0 (C-4'); 127,6 (C-1); 128,2 (C-3',5'); 129,8 (C-2',6'); 132,0 (C-1''); 136,7 (C-6); 137,2 (C-2); 140,0 (C-1'); 148,1 (C-3), 148,2 (C-3''); 148,8 (C-4''); 155,4 (C-4a); 156,4 (C-4b); 162,0 (C-8); 182,1 (C-9);

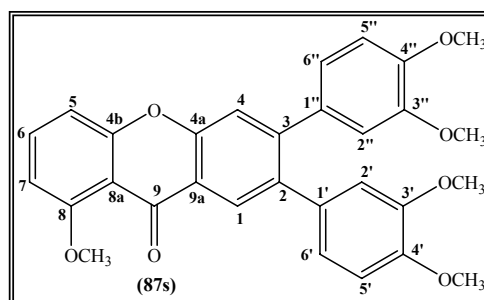
**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 424 ( $M^+$ , 100), 409 (12), 393 (12), 377 (11), 350 (8), 349 (13), 337 (8), 84 (10).

**8-metoxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)xantona (87s);** p.f. = 187-188°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>; C, 72,28 %; H, 5,26%;

Encontrado: C, 72,33 %; H, 5,24 %;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,62 e 3,65 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 e 3,89 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 4,04 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,65-6,66 (m, 2H, H-2' e H-2''); 6,79-6,84 (m, 5H, H-7, H-5', H-6', H-5'' e H-6''); 7,09 (dd, 1H, H-5  $J$  8,4 e 0,7 Hz); 7,48 (s, 1H, H-4); 7,62 (t, 1H, H-6,  $J$  8,4 Hz); 8,32 (s, 1H, H-1);



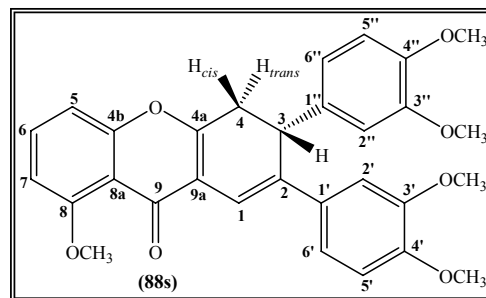
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,7 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3',3''-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (8-OCH<sub>3</sub>); 105,5 (C-7); 110,0 (C-5); 110,76 e 110,80 (C-5' e C-5''); 112,6 (C-8a); 113,0 e 113,3 (C-2' e C-2''); 118,4 (C-4); 121,7 (C-9a); 121,9 e 122,2 (C-6' e C-6''); 128,1 (C-1); 132,7 e 132,9 (C-1' e C-1''); 134,8 (C-6); 136,5 (C-2); 146,7 (C-3), 147,9; 148,3 e 148,5 (C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 154,0 (C-4a); 158,2 (C-4b); 160,8 (C-8); 176,3 (C-9);

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 498 ( $M^+$ , 100), 497 (16), 481 (15), 480 (7), 470 (9), 469 (26), 453 (9), 452 (15), 409 (5), 406 (5), 361 (6), 141 (9), 99 (7), 86 (9), 84 (14), 78 (8).

**8-metoxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88s);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 500,1835; encontrado, 500,1837.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,90 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,3 e 1,3 Hz); 3,57 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,3 e 8,3 Hz); 3,76; 3,80; 3,85 e 3,85 (4s, 12H, 3',4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,20 (d largo, 1H, H-3, *J* 8,3 Hz); 6,72 (d, 1H, H-5'', *J* 8,2 Hz); 6,76 (d, 1H, H-5', *J* 8,5 Hz); 6,79 (d, 1H, H-7, *J* 8,5 Hz); 6,82 (d,



1H, H-2'', *J* 2,0 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,2 e 2,0 Hz); 6,92 (dd, 1H, H-5, *J* 8,7 e 0,7 Hz); 6,96 (dd, 1H, H-6', *J* 8,5 e 2,1 Hz); 7,08 (d, 1H, H-2', *J* 2,1 Hz); 7,44 (s, 1H, H-1); 7,47 (dd, 1H, H-6, *J* 8,7 e 8,5 Hz);

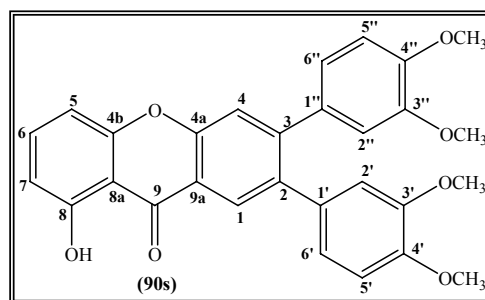
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,4 (C-4); 41,6 (C-3); 55,78; 55,82 e 55,85 (3',4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 106,3 (C-7); 108,8 (C-2'); 110,16 (C-5); 110,24 (C-2''); 110,9 (C-5'); 111,4 (C-5''); 114,4 (C-8a); 115,3 (C-1); 117,8 (C-9a); 118,2 (C-6'); 119,2 (C-6''); 132,3 (C-1'); 133,0 (C-6); 133,5 (C-1''); 135,0 (C-2); 148,0; 148,7; 148,8 e 149,1 (C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 157,9 (C-4b); 159,9 (C-4a); 160,2 (C-8); 174,0 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 500 (M<sup>+</sup>, 21), 499 (24), 498 (100), 497 (12), 481 (13), 469 (21), 452 (12), 363 (7).

**8-hidroxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)xantona (90s);** p.f. = 164-166;

**EMAR (EI):** C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 484,1522; encontrado, 484,1523;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,63 e 3,66 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 e 3,89 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 6,64-6,66 (m, 2H, H-2' e H-2''); 6,79-6,88 (m, 5H, H-7; H-5'; H-6'; H-5'' e H-6''); 6,94 (dd, 1H, H-5', *J* 8,4 e 0,6 Hz); 7,52 (s, 1H, H-4); 7,60 (t, 1H, H-6, *J* 8,4 Hz); 8,26 (s, 1H, H-1); 12,70 (s, 1H, 8-OH);



**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,68 e 55,71 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3',3''-OCH<sub>3</sub>); 107,0 (C-5); 109,0 (C-8a); 110,5 (C-7); 110,77 e 110,81 (C-5' e C-5''); 112,9 e 113,1 (C-2' e C-2''); 118,4 (C-4); 119,1 (C-9a); 121,9 e 122,1 (C-6' e C-6''); 127,1 (C-1); 132,2 e 132,4 (C-1' e C-1''); 136,7 (C-6); 136,9 (C-2); 148,11; 148,13; 148,36; 148,38 e 148,7 (C-3; C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 155,1 (C-4a); 156,3 (C-4b); 161,9 (C-8); 182,0 (C-9);



**EM/EI m/z (int. rel.):** 484 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 469 (9), 185 (12), 129 (19), 111 (10), 97 (16), 83 (13), 73 (20), 71 (10), 69 (13), 60 (12).

**2,3-difenil-6,8-dimetoxixantona (87t);** p.f. = 209-210°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para  $C_{27}H_{20}O_4$ ; C, 79,40 %; H, 4,94 %;

Encontrado: C, 79,22 %; H, 5,00 %;

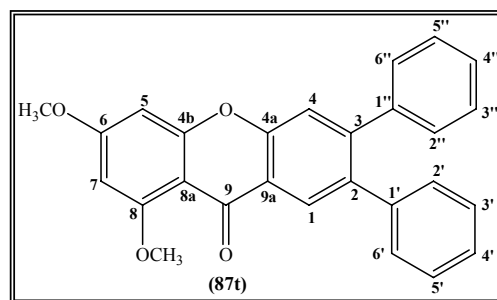
**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,93 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,37 (d, 1H, H-7 *J* 2,3 Hz); 6,53 (d, 1H, H-5 *J* 2,3 Hz); 7,14-7,27 (m, 10H, 2,3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,43 (s, 1H, H-4); 8,32 (s, 1H, H-1);

**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 55,8 (6-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>);

92,9 (C-5); 95,2 (C-7); 107,4 (C-8a); 118,4 (C-4);

122,0 (C-9a); 126,7 (C-4'); 127,4 (C-4''); 128,0 (C-3',5'); 128,1 (C-3'',5''); 128,4 (C-1); 129,6 (C-2'',6''); 130,0 (C-2',6'); 136,8 (C-2); 140,05 e 140,08 (C-1' e C-1''); 146,4 (C-3); 154,1 (C-4a); 159,9 (C-4b); 162,0 (C-8); 164,9 (C-6); 175,2 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 408 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 407 (40), 394 (5), 391 (13), 390 (8), 380 (14), 379 (66), 378 (15), 377 (39), 363 (13), 362 (27), 336 (7), 334 (14), 333 (13), 276 (6), 226 (5), 215 (8), 189 (5).

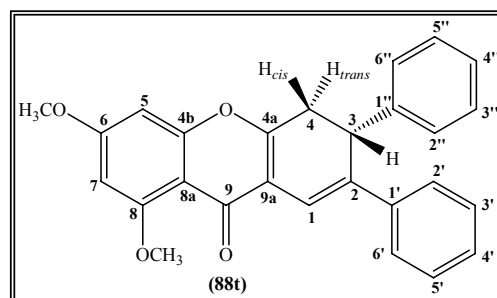


**2,3-difenil-6,8-dimetoxi-3,4-di-hidroxantona (88t);** p.f. = 189-191°C;

**EMAR (EI):**  $C_{27}H_{22}O_4$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 410,1518; encontrado, 410,1510.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,90 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,2 e 1,4 Hz); 3,61 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,2 e 8,9 Hz); 3,86 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,28 (d largo, 1H, H-3, *J* 8,9 Hz); 6,36 e 6,37 (AB, 2H, H-5 e H-7, *J* 2,6 Hz); 7,21-7,33 (m, 8H, H-3',4',5' e H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,46-7,49 (m, 2H, H-2',6'); 7,56 (s, 1H, H-1);

**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 36,2 (C-4); 41,8 (C-3); 55,6 (6-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 96,0 (C-7); 109,1 (C-8a); 117,2 (C-1); 117,6 (C-9a); 125,6 (C-2',6'); 127,1 e 127,3 (C-4' e C-4'');



127,4 (C-2'',6''); 128,4 (C-3',5'); 128,9 (C-3'',5''); 134,6 (C-2); 139,3 (C-1'); 140,9 (C-1''); 159,39 e 159,43 (C-4a e C-4b); 161,3 (C-8); 163,4 (C-6); 173,3 (C-9);

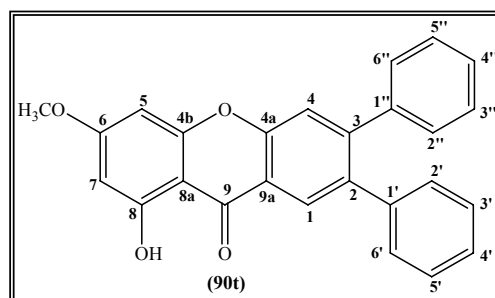
**EM/EI m/z (int. rel.):** 410 ( $M^{+}$ , 17), 409 (29), 408 (100), 407 (45), 395 (15), 394 (45), 393 (23), 391 (20), 390 (10), 380 (23), 379 (82), 378 (24), 377 (49), 365 (13), 364 (12), 363 (21), 362 (32), 334 (19), 333 (20), 289 (11), 228 (11), 215 (12), 105 (11).

**2,3-difenil-8-hidroxi-6-metoxixantona (90t);** p.f. = 197-200°C;

**EMAR (EI):** C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> [ $M^{+}$ ]: calculado, 394,1205; encontrado, 394,1209;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,91 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-7 *J* 2,2 Hz); 6,46 (d, 1H, H-5 *J* 2,2 Hz); 7,14-7,20 (m, 4H, H-2',6' e H-2'',6''); 7,22-7,29 (m, 6H, H-3',4',5' e H-3'',4'',5''); 7,49 (s, 1H, H-4); 8,27 (s, 1H, H-1); 12,91 (s, 1H, 8-OH);

**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,8 (6-OCH<sub>3</sub>); 93,0 (C-5); 97,1



(C-7); 104,0 (C-8a); 119,1 (C-4); 119,5 (C-9a); 127,0 e 127,7 (C-4' e C-4''); 127,5 (C-1); 128,0 e 128,2 (C-3',5' e C-3'',5''); 129,6 e 129,9 (C-2',6' e C-2'',6''); 137,2 (C-2); 139,67 e 139,74 (C-1' e C-1''); 147,8 (C-3), 155,1 (C-4a); 157,8 (C-4b); 163,6 (C-8); 166,7 (C-6); 180,6 (C-9);

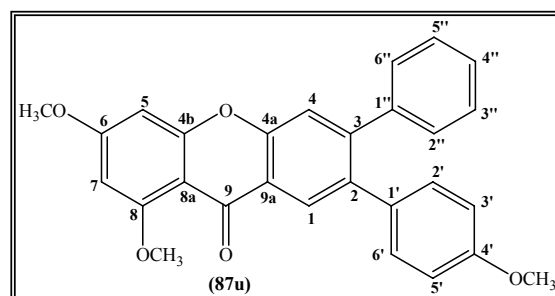
**EM/EI m/z (int. rel.):** 394 ( $M^{+}$ , 100), 393 (31), 365 (16), 350 (6).

**3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)xantona (87u);** p.f. = 228-230°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; C, 76,70 %; H, 5,06 %;

Encontrado: C, 76,86 %; H, 5,24 %;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,78 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,36 (d, 1H, H-7 *J* 2,4 Hz); 6,51 (d, 1H, H-5 *J* 2,4 Hz); 6,77 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 7,07 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,17-7,21 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,28 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,40 (s, 1H, H-4); 8,29 (s, 1H, H-1);



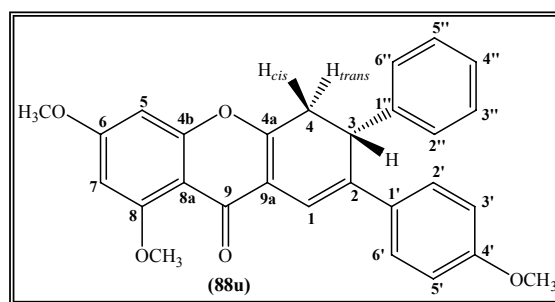
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (6-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 95,1 (C-7); 107,3 (C-8a); 113,4 (C-3',5'); 118,5 (C-4); 121,9 (C-9a); 127,3 (C-4''); 128,09 (C-3'',5''); 128,11 (C-1); 129,6 (C-2'',6''); 131,0 (C-2',6'); 132,4 (C-1'); 136,4 (C-2); 140,2 (C-1''); 146,4 (C-3); 153,8 (C-4a); 158,5 (C-4'); 159,9 (C-4b); 162,0 (C-8); 164,9 (C-6); 175,3 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 438 ( $\text{M}^{+}$ , 100), 437 (34), 421 (12), 420 (7), 410 (11), 409 (48), 408 (11), 407 (22), 394 (7), 393 (14), 392 (23), 377 (8), 365 (7), 364 (6), 363 (8), 350 (5), 202 (5), 84 (5).

**3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidroxi-antona (88u);** p.f. = 190-191°C;

**EMAR (EI):** C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> [ $\text{M}^{+}$ ]: calculado, 440,1624; encontrado, 440,1621.

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 2,85 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,2 e 1,4 Hz); 3,56 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,2 e 9,1 Hz); 3,76 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,22 (d largo, 1H, H-3,  $J$  9,1 Hz); 6,32 (AB, 2H, H-5 e H-7,  $J$  2,4 Hz); 6,80 (d, 1H, H-3',5',  $J$  8,9 Hz);



7,17-7,30 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,39 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,9 Hz); 7,45 (s, 1H, H-1);

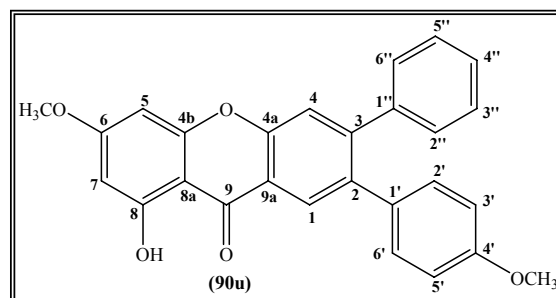
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 36,1 (C-4); 41,8 (C-3); 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (6-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 96,0 (C-7); 109,1 (C-8a); 110,8 (C-5'); 113,8 (C-3',5'); 115,2 (C-1); 117,7 (C-9a); 128,8 (C-2',6'); 127,0 (C-4''); 127,3 (C-2'',6''); 128,8 (C-3'',5''); 131,8 (C-1'); 134,2 (C-2); 141,0 (C-1''); 159,0 (C-4' e C-4b); 159,3 (C-4a); 161,2 (C-8); 163,3 (C-6); 173,4 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 440 ( $\text{M}^{+}$ , 9), 439 (29), 438 (100), 437 (49), 421 (18), 410 (17), 409 (57), 408 (17), 407 (28), 393 (18), 392 (26), 363 (10), 137 (12), 125 (12), 123 (14), 112 (10), 84 (20).

**3-fenil-8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)xantona (90u);** p.f. = 210-212°C;

**EMAR (EI):** C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 424,1311; encontrado, 424,1324;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,82 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-7 *J* 2,3 Hz); 6,46 (d, 1H, H-5 *J* 2,3 Hz); 6,78 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 7,07 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,19-7,22 (m, 2H, H-2'',6''); 7,27-7,30 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,47 (s, 1H, H-4); 8,25 (s, 1H, H-1); 12,93 (s, 1H, 8-OH);



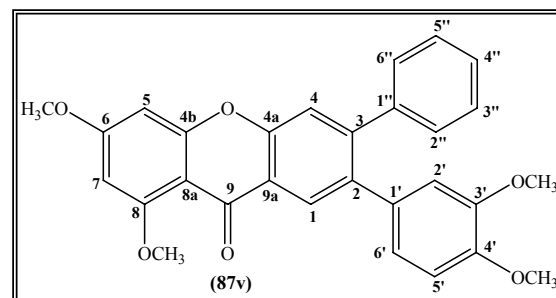
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (6-OCH<sub>3</sub>); 92,9 (C-5); 97,0 (C-7); 104,0 (C-8a); 113,7 (C-3',5'); 119,1 (C-4); 119,5 (C-9a); 127,2 (C-1); 127,6 (C-4''); 128,2 (C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 131,0 (C-2',6'); 132,0 (C-1'); 136,8 (C-2); 139,9 (C-1''); 147,8 (C-3), 154,9 (C-4a); 157,8 (C-4b); 158,6 (C-4'); 163,6 (C-8) 166,7 (C-6); 180,6 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 424 (M<sup>+</sup>, 56), 423 (18), 213 (20), 199 (16), 186 (20), 179 (21), 167 (24), 165 (36), 153 (23), 152 (38), 151 (39), 137 (41), 124 (41), 123 (42), 121 (22), 112 (43), 111 (65), 98 (78), 97 (58), 96 (45), 84 (100), 83 (55), 70 (32).

**3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87v);** p.f. = 150-151°C;

**EMAR (EI):** C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 468,1573; encontrado, 468,1579;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,54 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,37 (d, 1H, H-7 *J* 2,3 Hz); 6,52-6,53 (m, 2H, H-5 e H-2'); 6,79 (d, 1H, H-5', *J* 8,2 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-6', *J* 8,2 e 1,9 Hz); 7,18-7,22 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,30 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,42 (s, 1H, H-4); 8,33 (s, 1H, H-1);



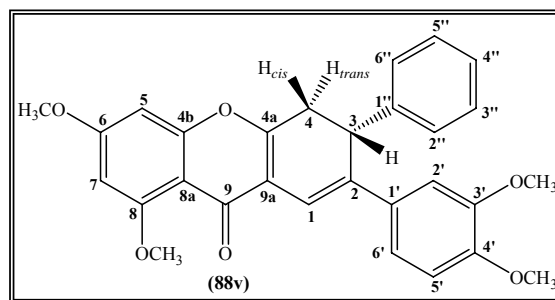
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (6-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 95,1 (C-7); 107,4 (C-8a); 110,7 (C-5'); 113,5 (C-2''); 118,5 (C-4); 122,0 (C-9a); 122,1 (C-6'); 127,3 (C-4''); 128,1 (C-1); 128,1 (C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 132,5 (C-1'); 136,5 (C-2); 140,4 (C-1''); 146,4 (C-3), 147,8 e 148,0 (C-3' e C-4'); 153,9 (C-4a); 159,9 (C-4b); 162,0 (C-8); 164,9 (C-6); 175,2 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 468 ( $M^+$ , 17), 256 (10), 236 (11), 227 (12), 213 (23), 199 (13), 185 (15), 171 (19), 169 (11), 157 (13), 153 (16), 152 (22), 151 (23), 137 (26), 129 (41), 123 (30), 113 (26), 111 (45), 109 (26), 98 (68), 97 (88), 84 (100), 83 (92), 81 (54), 69 (59).

**3-fenil-6,8-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88v);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{29}H_{26}O_6$  [ $M^+$ ]: calculado, 470,1729; encontrado, 470,1731.

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,87 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,3 e 1,6 Hz); 3,57 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,3 e 8,4 Hz); 3,82; 3,828 e 3,830 (3s, 9H, 6,3',4'-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,23 (d largo, 1H, H-3,  $J$  8,4 Hz); 6,33 e 6,35 (AB, 2H, H-5 e H-7,  $J$  2,4 Hz); 6,74 (d, 1H, H-5',  $J$  8,5 Hz);



6,94 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,5 e 2,1 Hz); 7,06 (d, 1H, H-2',  $J$  2,1 Hz); 7,18-7,31 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,45 (s, 1H, H-1);

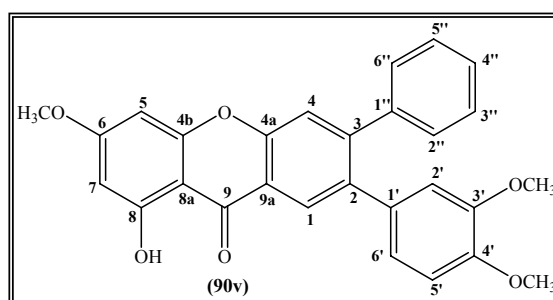
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 36,0 (C-4); 42,0 (C-3); 55,6; 55,7 e 55,8 (6,3',4'-OCH<sub>3</sub>); 56,2 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 96,0 (C-7); 108,7 (C-2'); 109,1 (C-8a); 110,8 (C-5'); 115,5 (C-1); 117,6 (C-9a); 118,1 (C-6'); 127,1 (C-4'); 127,3 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 132,2 (C-1'); 134,4 (C-2); 141,1 (C-1''); 148,6 e 148,7 (C-3' e C-4'); 159,1 e 159,4 (C-4a e C-4b); 161,3 (C-8); 163,4 (C-6); 173,4 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 470 ( $M^+$ , 9), 469 (21), 468 (100), 467 (23), 451 (13), 439 (29), 437 (13), 423 (13), 422 (15).

**3-fenil-8-hidroxi-6-metoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)xantona (90v);** p.f. = 190-192°C;

**EMAR (EI):**  $C_{28}H_{22}O_6$  [ $M^+$ ]: calculado, 454,1416; encontrado, 454,1415;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,56 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,39 (d, 1H, H-7  $J$  2,3 Hz); 6,47 (d, 1H, H-5  $J$  2,3 Hz); 6,52 (d, 1H, H-2',  $J$  1,9 Hz); 6,79 (d, 1H, H-5',  $J$  8,3 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,3 e 1,9 Hz); 7,19-7,23 (m, 2H, H-2'',6'');



7,29-7,31 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,49 (s, 1H, H-4); 8,29 (s, 1H, H-1); 12,92 (s, 1H, 8-OH);

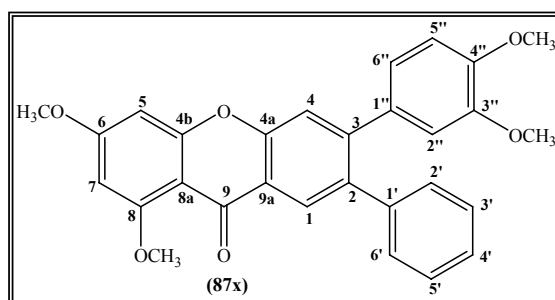
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3'-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (6-OCH<sub>3</sub>); 93,0 (C-5); 97,1 (C-7); 104,0 (C-8a); 110,8 (C-5'); 113,4 (C-2'); 119,1 (C-4); 119,5 (C-9a); 122,1 (C-6'); 127,0 (C-1); 127,6 (C-4''); 128,3 (C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 132,1 (C-1'); 136,9 (C-2); 140,1 (C-1''); 147,8 (C-3); 148,07 e 148,14 (C-3',4'), 154,9 (C-4a); 157,8 (C-4b); 163,6 (C-8); 166,7 (C-6); 180,6 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 454 (M<sup>+</sup>, 100), 439 (25), 411 (12), 407 (12), 368 (12), 352 (9), 255 (9), 247 (9), 227 (11), 213 (28), 199 (17), 185 (26), 171 (21), 157 (19), 143 (20), 139 (19), 137 (24), 129 (42), 125 (39), 124 (22), 123 (33), 121 (27), 111 (55), 98 (73), 97 (75), 84 (51), 83 (78), 73 (40).

**2-fenil-6,8-dimetoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (87x);** p.f. = 151-152°C;

**EMAR (EI):** C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 468,1573; encontrado, 468,1563;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,52 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,37 (d, 1H, H-7, *J* 2,3 Hz); 6,52-6,53 (s largo, 2H, H-5 e H-2''); 6,82 (d, 1H, H-5'', *J* 8,3 Hz); 6,89 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,3 e 2,0 Hz); 7,16-7,19 (m, 2H, H-2',6'); 7,22-



7,28 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,45 (s, 1H, H-4); 8,30 (s, 1H, H-1);

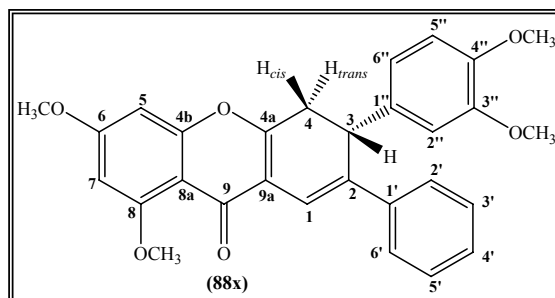
**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,5 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (6,4''-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 95,1 (C-7); 107,4 (C-8a); 110,7 (C-5''); 113,3 (C-2''); 118,0 (C-4); 121,7 (C-9a); 121,8 (C-6''); 126,7 (C-4'); 128,1 (C-3',5'); 128,4 (C-1); 129,9 (C-2',6'); 132,4 (C-1''); 136,7 (C-2); 140,4 (C-1'); 146,1 (C-3), 148,0 e 148,4 (C-3'' e C-4''); 154,1 (C-4a); 159,9 (C-4b); 162,1 (C-8); 164,9 (C-6); 175,2 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 468 (M<sup>+</sup>, 100), 467 (18), 451 (9), 439 (24), 437 (9), 423 (9), 422 (12), 182 (4).

**2-fenil-6,8-dimetoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88x);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 470,1729; encontrado, 470,1739.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 2,85 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>, *J* 17,2 e 1,4 Hz); 3,55 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>, *J* 17,2 e 8,4 Hz); 3,76 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,19 (d largo, 1H, H-3, *J* 8,4 Hz); 6,33 e 6,35 (AB, 2H, H-5 e H-7, *J* 2,4 Hz);



6,71 (d, 1H, H-5'', *J* 8,2 Hz); 6,81 (d, 1H, H-2'', *J* 1,9 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,2 e 1,9 Hz); 7,18-7,30 (m, 3H, H-3', 4', 5'); 7,43-7,47 (m, 2H, H-2', 6'); 7,51 (s, 1H, H-1);

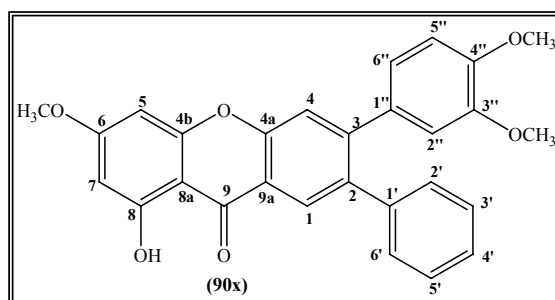
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 36,3 (C-4); 41,5 (C-3); 55,6 (6-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3''-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 96,0 (C-7); 109,0 (C-8a); 110,3 (C-2''); 111,3 (C-5''); 117,0 (C-1); 117,4 (C-9a); 119,3 (C-6''); 125,6 (C-2', 6'); 127,3 (C-4'); 128,4 (C-3', 5'); 133,3 (C-1''); 134,9 (C-2); 139,4 (C-1'); 147,9 (C-4''); 149,0 (C-3''); 159,4 (C-4b); 159,6 (C-4a); 161,2 (C-8); 163,4 (C-6); 173,3 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 470 (M<sup>+</sup>, 100), 469 (20), 468 (35), 452 (7), 451 (15), 439 (15), 437 (12), 422 (7), 393 (8), 333 (7).

**2-fenil-8-hidroxi-6-dimetoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)xantona (90x);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):** C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 454,1416; encontrado, 454,1415;

**RMN <sup>1</sup>H:** δ = 3,53 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,39 (d, 1H, H-7 *J* 2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-5 *J* 2,3 Hz); 6,54 (d, 1H, H-2'', *J* 2,0 Hz); 6,83 (d, 1H, H-5'', *J* 8,3 Hz); 6,91 (dd, 1H, H-6'', *J* 8,3 e 2,0 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H, H-2', 6'); 7,26-7,28 (m, 3H, H-3', 4', 5'); 7,52 (s, 1H, H-4); 8,26 (s, 1H, H-1); 12,93 (s, 1H, 8-OH);



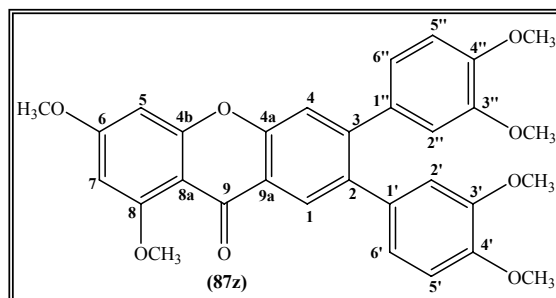
**RMN <sup>13</sup>C:** δ = 55,5 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (6-OCH<sub>3</sub>); 93,0 (C-5); 97,0 (C-7); 104,0 (C-8a); 110,8 (C-5'); 113,3 (C-2''); 118,6 (C-4); 119,2 (C-9a); 121,9 (C-6''); 127,0 (C-4'); 127,5 (C-1); 128,2 (C-3', 5'); 129,8 (C-2', 6'); 132,1 (C-1''); 137,1 (C-2); 140,1 (C-1'); 147,5 (C-3); 148,2 (C-3''); 148,7 (C-4''); 155,2 (C-4a); 157,8 (C-4b); 163,6 (C-8); 166,7 (C-6); 180,6 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 454 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 439 (13), 423 (13), 407 (8), 396 (13), 370 (9), 369 (16), 368 (26), 366 (10), 353 (18), 253 (10), 242 (13), 237 (19), 225 (24).

**6,8-dimetoxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)xantona (87z);** p.f. = 135-137°C;

**EMAR (EI):**  $C_{31}H_{28}O_8$  [ $M^{++}$ ]: calculado, 528,1784; encontrado, 528,1780;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 3,62 e 3,64 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 3,87 e 3,89 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-7,  $J$  2,1 Hz); 6,54 (d, 1H, H-5  $J$  2,1 Hz); 6,79-6,84 (m, 4H, H-5', H-6', H-5'' e H-6''); 7,44 (s, 1H, H-4); 8,31 (s, 1H, H-1);



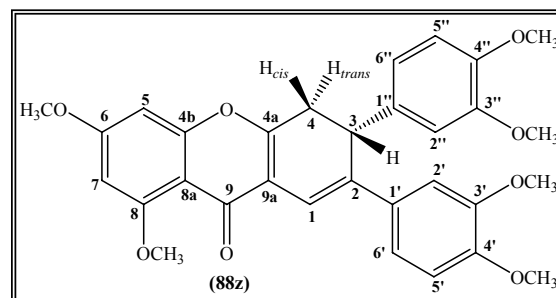
**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 55,68 (3',3''-OCH<sub>3</sub>); 55,76 (6-OCH<sub>3</sub>); 55,84 (4',4''-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 95,1 (C-7); 107,4 (C-8a); 110,75 e 110,78 (C-5' e C-5''); 113,1 e 113,3 (C-2' e C-2''); 118,1 (C-4); 121,7 (C-9a); 121,8 e 122,2 (C-6' e C-6''); 128,0 (C-1); 132,8 e 132,9 (C-1' e C-1''); 136,5 (C-2); 146,1 (C-3), 147,9; 148,3 e 148,4 (C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 154,0 (C-4a); 159,9 (C-4b); 162,1 (C-8); 164,9 (C-6); 175,2 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 528 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 527 (11), 511 (11), 499 (26), 497 (14), 482 (16).

**6,8-dimetoxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidroxantona (88z);** Óleo amarelo;

**EMAR (EI):**  $C_{31}H_{30}O_8$  [ $M^{++}$ ]: calculado, 530,1941; encontrado, 530,1944;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 2,85 (dd, 1H, H-4<sub>trans</sub>,  $J$  17,2 e 1,3 Hz); 3,55 (dd, 1H, H-4<sub>cis</sub>,  $J$  17,2 e 8,4 Hz); 3,76; 3,80; 3,835 e 3,842 (4s, 15H, 6,3',4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,18 (d largo, 1H, H-3,  $J$  8,4 Hz); 6,34 e 6,36 (AB, 2H, H-5 e H-7,  $J$  2,3 Hz); 6,72 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,3 Hz); 6,75 (d, 1H, H-5',  $J$  8,6 Hz); 6,81 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,3 e 2,0 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-6',  $J$  8,6 e 2,1 Hz); 7,08 (d, 1H, H-2',  $J$  2,1 Hz); 7,42 (s, 1H, H-1);





**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 36,3 (C-4); 41,7 (C-3); 55,6; 55,76; 55,81; 55,83 e 55,9 (6,3',4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,8 (C-5); 96,0 (C-7); 108,8 (C-2'); 109,1 (C-8a); 110,2 (C-2''); 110,9 (C-5'); 111,4 (C-5''); 115,4 (C-1); 117,5 (C-9a); 118,1 (C-6'); 119,2 (C-6''); 132,4 (C-1'); 133,6 (C-1''); 134,7 (C-2); 148,0 (C-4''); 148,6 (C-4'); 148,7 (C-3'); 149,1 (C-3''); 159,2 (C-4a); 159,4 (C-4b); 161,3 (C-8); 163,4 (C-6); 173,4 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 530 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 100), 529 (26), 528 (80), 511 (9), 499 (20), 497 (13), 482 (9), 393 (18), 368 (8), 213 (10), 151 (10), 147 (9), 129 (10), 111 (11), 109 (10), 98 (10), 97 (24), 96 (13), 95 (16), 84 (10), 83 (29), 81 (18).

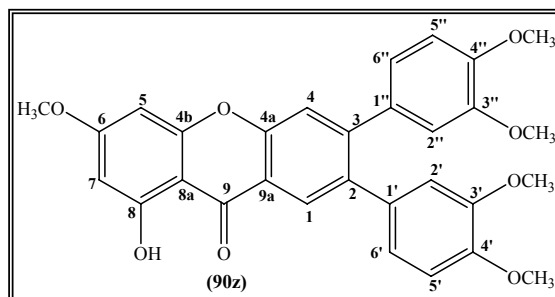
**8-hidroxi-6-metoxi-2,3-di(3,4-dimetoxifenil)xantona (90z); Óleo amarelo;**

**EMAR (EI):** C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub> [ $\text{M}^{+\bullet}$ ]: calculado, 514,1628; encontrado, 514,1622;

**RMN  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  = 3,63 e 3,66 (2s, 6H, 4',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 e 3,89 (2s, 6H, 3',3''-OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>); 6,39 (d, 1H, H-7, *J* 2,2 Hz); 6,47 (d, 1H, H-5, *J* 2,2 Hz); 6,65 (s largo, 2H, H-2' e H-2''); 6,79-6,85 (m, 4H, H-5'; H-6'; H-5'' e H-6''); 7,50 (s, 1H, H-4); 8,26 (s, 1H, H-1); 12,92 (s, 1H, 8-OH);

**RMN  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  = 55,7; 55,8 e 55,9 (6,3',4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 93,0 (C-5); 97,0 (C-7); 104,0 (C-8a); 110,81 e 110,84 (C-5' e C-5''); 113,0 e 113,2 (C-2' e C-2''); 118,7 (C-4); 119,2 (C-9a); 121,9 e 122,1 (C-6' e C-6''); 127,1 (C-1); 132,4 (C-1'); 132,5 (C-1''); 136,9 (C-2); 147,6 (C-3); 148,1; 148,39; 148,42 e 148,7 (C-3'; C-4'; C-3'' e C-4''); 155,0 (C-4a); 157,8 (C-4b); 163,6 (C-8); 166,7 (C-6); 180,6 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 514 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 100), 499 (7), 483 (8), 468 (7), 440 (6), 425 (6).



## 6.6 Síntese de 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas

Uma solução de 2,3-diarilxantonas (**87b-i**) (0,15 mmol) em diclorometano recentemente destilado (3 ml), foi arrefecida até  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se lentamente de solução de tribrometo de boro em diclorometano 0,1 M (2,5 equivalentes por cada grupo a remover). De salientar que todo o material de vidro deve estar bem seco, que é indispensável o uso de bata, luvas e óculos de segurança para a manipulação do  $\text{BBR}_3$ . Este reagente liberta ácido bromídrico pelo que deve evitar-se o seu contacto com a pele e inalação. A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente em atmosfera de azoto, por um período de tempo variável consoante o tipo de substituinte presente. Após este período, adicionou-se água (20 ml) e deixou-se em agitação vigorosa até se observar a formação de um precipitado amarelo. Filtrou-se o precipitado, lavou-se abundantemente com água (4 x 50 ml) e depois com éter de petróleo (4 x 20 ml) obtendo-se desta forma as 2,3-diarilxantonas poli-hidroxiladas (**91b-i**) em bons rendimentos.

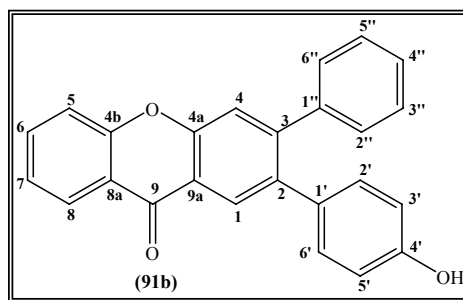
**3-fenil-2-(4-hidroxifenil)xantona (91b)**; (1h, 72 %); p.f. =  $241\text{--}242^{\circ}\text{C}$ ;

**EMAR (EI)**:  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_3$  [ $\text{M}^{+}$ ]: calculado, 364,1099; encontrado 364,1100.

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  = 6,66 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,5 Hz); 6,95 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,5 Hz); 7,22-7,25 (m, 2H, H-2'',6''); 7,32-7,34 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,52 (t, 1H, H-7,  $J$  7,7 Hz); 7,64 (s, 1H, H-4); 7,69 (d, 1H, H-5,  $J$  8,1 Hz); 7,91 (dt, 1H, H-6,  $J$  8,1 e 1,6 Hz); 8,06 (s, 1H, H-1); 8,23 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,7 e 1,6 Hz); 9,53 (s, 1H, 4'-OH);

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )**: 115,1 (C-3',5'); 118,3 (C-5); 119,5 (C-4); 120,1 (C-9a); 121,2 (C-8a); 124,5 (C-7); 126,1 (C-8); 127,0 (C-1); 127,7 (C-4''); 128,3 (C-3'',5''); 129,4 (C-2'',6''); 130,0 (C-1'); 130,7 (C-2',6'); 135,6 (C-6); 136,7 (C-2); 139,5 (C-1''); 147,2 (C-3); 154,4 (C-4a); 155,8 (C-4b); 156,5 (C-4'); 175,8 (C-9);

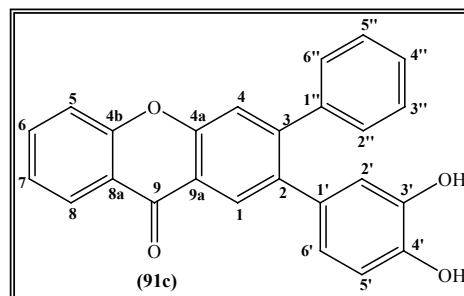
**EM/EI m/z (int. rel.)**: 364 ( $\text{M}^{+}$ , 100), 349 (3), 335 (4), 305 (5), 276 (3), 244 (3), 213 (3), 173 (4), 138 (2), 77 (2).



**3-fenil-2-(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91c);** (2h, 80 %); p.f. = 171-173°C;

**EMAR (EI):** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 380,1049; encontrado 380,1035.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,37 (dd, 1H, H-6', J 8,1 e 2,0 Hz); 6,58 (d, 1H, H-2', J 2,0 Hz); 6,63 (d, 1H, H-5', J 8,1 Hz); 7,24-7,30 (m, 2H, H-2'',6''); 7,33-7,36 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,50 (dt, 1H, H-7, J 7,7 e 0,5 Hz); 7,60 (s, 1H, H-4); 7,67 (d, 1H, H-5, J 8,2 Hz); 7,89 (dt, 1H, H-6, J 8,2 e 1,4 Hz); 8,03 (s, 1H,



H-1); 8,22 (dd, 1H, H-8, J 7,7 e 1,4 Hz); 8,94 e 8,99 (2s largos, 2H, 3',4'-OH);

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 115,5 (C-5'); 117,0 (C-2'); 118,3 (C-5); 119,4 (C-4); 120,0 (C-9a); 120,8 (C-6'); 121,2 (C-8a); 124,5 (C-7); 126,1 (C-8); 127,0 (C-1); 127,7 (C-4''); 128,2 (C-3'',5''); 129,3 (C-2'',6''); 130,7 (C-1'); 135,6 (C-6); 136,9 (C-2); 139,6 (C-1''); 144,6 (C-3'), 145,0 (C-4'); 147,0 (C-3); 154,3 (C-4a); 155,8 (C-4b); 175,8 (C-9);

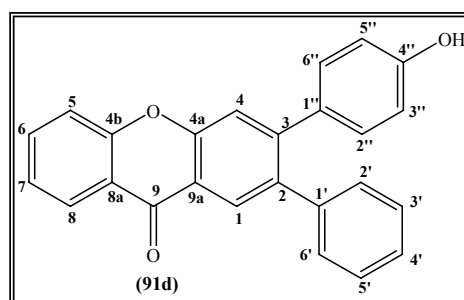
**EM/EI m/z (int. rel.):** 380 (M<sup>+</sup>, 100), 363 (5), 333 (12), 321 (3), 305 (6), 292 (2), 276 (4), 263 (2), 239 (2), 213 (2), 181 (2), 167 (8), 152 (2), 138 (4), 121 (2), 77 (2).

**2-fenil-3-(4-hidroxifenil)xantona (91d);** (obtido a partir do composto (87d<sub>0</sub>), 24h, 69 %; obtido a partir do composto (87d), 1h, 82 %); p.f. = 244-245°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>; C, 82,40 %; H, 4,43 %;

Encontrado: C, 82,50 %; H, 4,43 %;

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,69 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,6 Hz); 7,05 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,6 Hz); 7,19 (dd, 2H, H-2',6', J 7,8 e 1,5 Hz); 7,30-7,35 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,53 (dt, 1H, H-7, J 7,7 e 0,9 Hz); 7,65 (s, 1H, H-4); 7,71 (d, 1H, H-5, J 8,1 Hz); 7,92 (dt, 1H, H-6, J 8,1 e 1,6 Hz); 8,08 (s, 1H, H-1); 8,24 (dd, 1H, H-8, J 7,7 e 1,6 Hz); 9,67 (s, 1H, 4''-OH);



**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 115,1 (C-3'',5''); 118,3 (C-5); 119,1 (C-4); 119,6 (C-9a); 121,3 (C-8a); 124,5 (C-7); 126,1 (C-8); 127,0 (C-4'); 127,4 (C-1); 128,3 (C-3',5'); 129,5 (C-2',6'); 129,7 (C-1''); 130,8 (C-2'',6''); 135,6 (C-6); 136,5 (C-2); 139,9 (C-1'); 147,4 (C-3); 154,8 (C-4a); 155,8 (C-4b); 157,2 (C-4''); 175,7 (C-9);

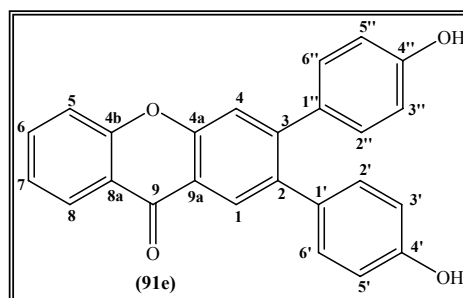
**EM/EI m/z (int. rel.):** 364 ( $M^{+•}$ , 100), 347 (7), 335 (4), 305 (6), 289 (4), 276 (3), 244 (4), 213 (4), 173 (5), 138 (2), 84 (4), 66 (4).

**2,3-di(4-hidroxifenil)xantona (91e);** (obtido a partir do composto (87e<sub>0</sub>), 24h, 82 %; obtido a partir do composto (87e), 2h, 94 %); p.f. = 231-233°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; C, 78,94 %; H, 4,24 %;

Encontrado: C, 78,95 %; H, 4,23 %;

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,68 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,7 Hz); 6,69 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,6 Hz); 6,94 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,7 Hz); 7,02 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,6 Hz); 7,47 (t, 1H, H-7, *J* 7,8 Hz); 7,51 (s, 1H, H-4); 7,63 (d, 1H, H-5, *J* 8,0 Hz); 7,87 (dt, 1H, H-6, *J* 8,0 e 1,6 Hz); 7,98 (s, 1H, H-1); 8,19 (dd, 1H, H-8, *J* 7,8 e 1,6 Hz); 9,51 e 9,64 (2s, 2H, 4',4''-OH);



**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 115,1 (C-3',5' e C-3'',5''); 118,2 (C-5); 118,9 (C-4); 119,5 (C-9a); 121,2 (C-8a); 124,4 (C-7); 126,0 (C-8); 127,0 (C-1); 130,0 (C-1''); 130,4 (C-1'); 130,6 (C-2',6'); 130,7 (C-2'',6''); 135,6 (C-6); 136,6 (C-2); 147,3 (C-3); 154,4 (C-4a); 155,7 (C-4b); 156,4 (C-4'); 157,1 (C-4''); 175,7 (C-9);

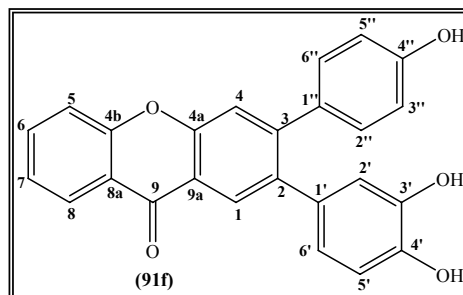
**EM/EI m/z (int. rel.):** 380 ( $M^{+•}$ , 43), 363 (2), 321 (1), 305 (1), 264 (2), 236 (3), 174 (100), 158 (70), 144 (28), 131 (48), 121 (30), 115 (26), 105 (54), 91 (27), 77 (64), 65 (20), 53 (22), 51 (24).

**3-(4-hidroxifenil)-2-(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91f);** (obtido a partir do composto (87f<sub>0</sub>), 24h, 92 %; obtido a partir do composto (87f), 3h, 80 %); p.f. = 260-261°C;

**Microanálise elementar:** Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>; C, 75,75 %; H, 4,07 %;

Encontrado: C, 75,34 %; H, 4,06%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,41 (dd, 1H, H-6', *J* 8,1 e 2,1 Hz); 6,58 (d, 1H, H-2', *J* 2,1 Hz); 6,65 (d, 1H, H-5', *J* 8,1 Hz); 6,71 (d, 2H, H-3'',5'', *J* 8,6 Hz); 7,08 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,6 Hz); 7,51 (t, 1H, H-7, *J* 7,7 Hz); 7,58 (s, 1H, H-4); 7,70 (d, 1H, H-5, *J* 7,9



Hz); 7,90 (dt, 1H, H-6,  $J$  7,9 e 1,6 Hz); 8,00 (s, 1H, H-1); 8,23 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,7 e 1,6 Hz); 8,95 (s, 1H, 4'-OH); 9,01 (s, 1H, 3'-OH); 9,65 (s, 1H, 4''-OH);

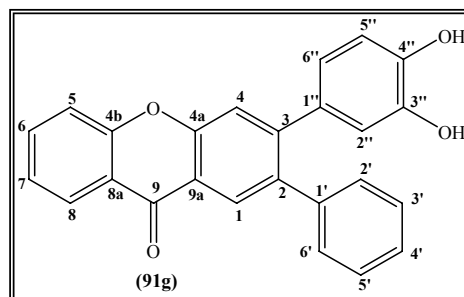
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 115,1 (C-3'',5''); 115,5 (C-5'); 116,9 (C-2'); 118,3 (C-5); 118,9 (C-4); 119,5 (C-9a); 120,6 (C-6'); 121,3 (C-8a); 124,4 (C-7); 126,1 (C-8); 127,0 (C-1); 130,0 (C-1''); 130,6 (C-2'',6''); 131,1 (C-1'); 135,6 (C-6); 136,8 (C-2); 144,5 (C-4'), 145,0 (C-3'); 147,3 (C-3); 154,4 (C-4a); 155,8 (C-4b); 157,2 (C-4''); 175,8 (C-9);

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 396 ( $M^{+}$ , 100), 380 (7), 349 (7), 175 (5), 105 (1), 78 (15), 77 (5), 63 (21).

**2-fenil-3-(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91g);** (2h, 80 %); p.f. = 244-246°C;

**EMAR (EI):**  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_4$  [ $M^{+}$ ]: calculado, 380,1049; encontrado 380,1048.

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 6,48 (dd, 1H, H-6'',  $J$  8,1 e 1,9 Hz); 6,62 (d, 1H, H-2'',  $J$  1,9 Hz); 6,65 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,1 Hz); 7,18-7,21 (m, 2H, H-2',6'); 7,28-7,35 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,51 (dd, 1H, H-7,  $J$  7,9 e



7,5 Hz); 7,55 (s, 1H, H-4); 7,68 (d, 1H, H-5,  $J$  8,1 Hz); 7,90 (ddd, 1H, H-6,  $J$  8,1; 7,5 e 1,0 Hz); 8,05 (s, 1H, H-1); 8,22 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,9 e 1,1 Hz); 8,97 (s, 1H, 4''-OH); 9,16 (s, 1H, 3''-OH);

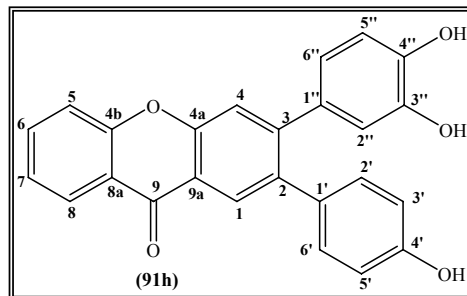
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 115,4 (C-5''); 116,9 (C-2''); 118,3 (C-5); 119,0 (C-4); 119,6 (C-9a); 120,9 (C-6''); 121,3 (C-8a); 124,5 (C-7); 126,1 (C-8); 127,0 (C-4'); 127,4 (C-1); 128,3 (C-3',5'); 129,4 (C-2',6'); 130,3 (C-1''); 135,6 (C-6); 136,5 (C-2); 140,0 (C-1'); 145,0 (C-3''); 145,4 (C-4''), 147,7 (C-3); 154,7 (C-4a); 155,8 (C-4b); 175,7 (C-9);

**EM/EI  $m/z$  (int. rel.):** 380 ( $M^{+}$ , 100), 379 (17), 363 (16), 334 (12), 333 (15), 167 (13), 129 (17), 115 (11), 111 (16), 105 (17), 97 (23), 96 (12), 95 (16), 85 (16), 84 (48), 83 (27), 77 (12), 73 (18), 71 (21), 69 (31), 66 (35), 60 (29).

**2-(4-hidroxifenil)-3-(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91h);** (3h, 94 %); p.f. = 277-279°C;

**EMAR (EI):** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 396,0998; encontrado 396,0996.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,50 (dd, 1H, H-6'', J 8,1 e 2,0 Hz); 6,62 (d, 1H, H-2'', J 2,0 Hz); 6,67 (d, 1H, H-5'', J 8,1 Hz); 6,70 (d, 2H, H-3',5', J 8,4 Hz); 6,99 (d, 2H, H-2',6', J 8,4 Hz); 7,50 (dd, 1H, H-7, J 7,7 e 7,6 Hz); 7,52 (s, 1H, H-4); 7,68 (d, 1H, H-5, J 8,1 Hz); 7,89 (ddd, 1H, H-6, J 8,1; 7,6 e 1,5 Hz);



8,01 (s, 1H, H-1); 8,22 (dd, 1H, H-8, J 7,7 e 1,5 Hz); 8,97 (s, 1H, 4''-OH); 9,15 (s, 1H, 3''-OH); 9,51 (s, 1H, 4'-OH);

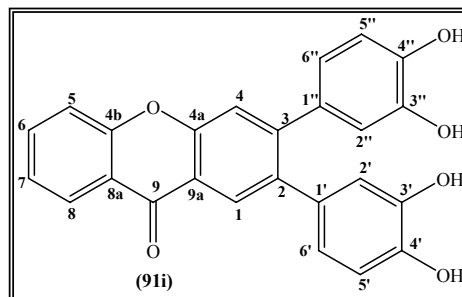
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 115,1 (C-3',5'); 115,5 (C-5''); 116,9 (C-2''); 118,3 (C-5); 118,9 (C-4); 119,6 (C-9a); 120,8 (C-6''); 121,3 (C-8a); 124,4 (C-7); 126,1 (C-8); 127,0 (C-1); 130,5 (C-1' e C-2',6'); 130,7 (C-1''); 135,5 (C-6); 136,6 (C-2); 145,0 (C-3''), 145,3 (C-4''); 147,7 (C-3); 154,4 (C-4a); 155,8 (C-4b); 156,4 (C-4'); 175,7 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 396 (M<sup>+</sup>, 100), 395 (6), 380 (7), 379 (11), 349 (8), 98 (10), 97 (10), 83 (10).

**2,3-di(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91i);** (4h, 70 %); p.f. > 340°C; p. decomposição = 265°C;

**EMAR (EI):** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 412,0947; encontrado 412,0955.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,42 (dd, 1H, H-6'', J 8,1 e 2,1 Hz); 6,53 (dd, 1H, H-6', J 8,0 e 2,2 Hz); 6,61 (d, 1H, H-2'', J 2,1 Hz); 6,65 (d, 1H, H-2', J 2,2 Hz); 6,66 (d, 1H, H-5', J 8,0 Hz); 6,68 (d, 1H, H-5'', J 8,1 Hz); 7,50 (dt, 1H, H-7, J 7,7 e 0,8 Hz); 7,50 (s, 1H, H-4); 7,69 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz); 7,89 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,7 e 1,7 Hz); 7,98 (s, 1H, H-1); 8,22 (dd, 1H, H-8, J 7,7 e 1,7 Hz); 8,95; 8,98 e 9,14 (3s, 4H, 3',4',3'',4''-OH);



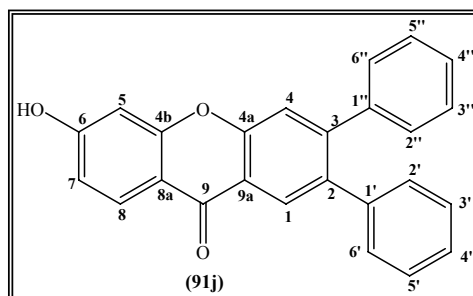
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 115,4 e 115,5 (C-5' e C-5''); 116,8 (C-2' e C-2''); 118,3 (C-5); 118,9 (C-4); 119,4 (C-9a); 120,6 (C-6''); 120,7 (C-6'); 121,3 (C-8a); 124,4 (C-7);

126,1 (C-8); 127,0 (C-1); 130,7 (C-1''); 131,1 (C-1'); 135,5 (C-6); 136,8 (C-3); 144,5 (C-4''), 144,9 (C-3' e C-3''); 145,3 (C-4'); 147,6 (C-2); 154,3 (C-4a); 155,8 (C-4b); 175,8 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 412 ( $M^{+}$ , 79), 396 (17), 395 (16), 365 (15), 213 (26), 199 (17), 185 (30), 171 (25), 157 (20), 151 (18), 147 (17), 143 (22), 141 (17), 139 (19), 137 (22), 135 (20), 133 (20), 129 (43), 125 (31), 123 (31), 121 (30), 115 (23), 112 (32), 111 (60), 98 (96), 97 (89), 83 (100), 69 (30), 67 (33).

**2,3-difenil-6-hidroxixantona (91j);** (72, 37 %);

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 6,91 (d, 1H, H-5,  $J$  2,1 Hz); 6,94 (dd, 1H, H-7,  $J$  8,7 e 2,1 Hz); 7,13-7,16 (m, 2H, H-2',6'); 7,20-7,23 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,31 (m, 6H, H-3',4',5' e H-3'',4'',5''); 7,63 (s, 1H, H-4); 8,07 (s, 1H, H-1); 8,08 (d, 1H, H-8,  $J$  8,7 Hz); 11,04 (s, 1H, 6-OH)



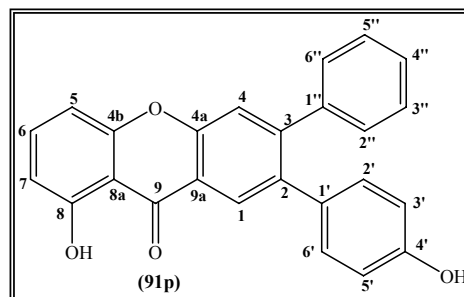
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 102,8 (C-5); 114,1 (C-7); 114,3 (C-8a); 119,4 (C-4); 120,2 (C-9a); 127,0 (C-4'); 127,4 (C-1); 127,7 (C-4''); 128,1 (C-8); 128,2 (C-3',5' e C-3'',5''); 129,4 (C-2'',6''); 129,5 (C-2',6'); 136,4 (C-2); 139,3 (C-1''); 139,7 (C-1'); 146,5 (C-3); 154,7 (C-4a); 157,8 (C-4b); 164,1 (C-6); 174,5 (C-9);

**2,3-difenil-8-hidroxixantona (91o);** (1h, 63 %); ver caracterização estrutural sub-capítulo 6.4.2., em que este derivado apresenta, por uma questão de simplicidade, a numeração (90o), dado que ocorre como produto secundário da formação da 2,3-difenil-8-metoxixantona (87o).

**3-fenil-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)xantona (91p);** (2h, 90 %); p.f. = 130-133°C;

**EMAR (EI):** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 380,1049; encontrado 380,1046.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,63 (d, 2H, H-3',5', J 8,4 Hz); 6,79 (d, 1H, H-7, J 8,4 Hz); 6,87 (d, 2H, H-2',6', J 8,4 Hz); 7,00 (d, 1H, H-5, J 8,3 Hz); 7,15-7,18 (m, 2H, H-2'',6''); 7,29-7,31 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,49 (s, 1H, H-4); 7,70 (dd, 1H, H-6, J 8,4 e 8,3 Hz); 7,91 (s, 1H, H-1); 12,49 (s, 1H, 8-OH);



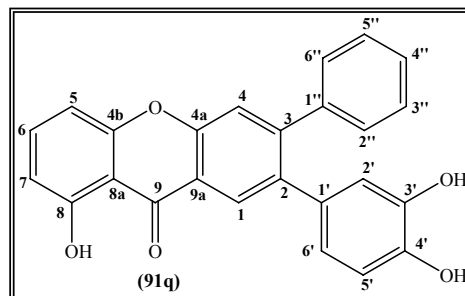
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 107,6 (C-5); 108,6 (C-8a); 110,6 (C-7); 115,4 (C-3',5'); 118,9 (C-9a); 119,5 (C-4); 126,5 (C-1); 128,1 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 129,6 (C-2'',6''); 130,1 (C-1'); 130,9 (C-2',6'); 137,1 (C-2); 137,8 (C-6); 139,6 (C-1''); 148,2 (C-3); 154,6 (C-4a); 156,1 (C-4b); 156,8 (C-4'); 161,2 (C-8); 181,6 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 380 (M<sup>+</sup>, 100), 379 (20), 351 (6).

**2-fenil-8-hidroxi-2-(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91q);** (3h, 83 %); p.f. = 222-224°C;

**EMAR (EI):** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 396,0998; encontrado 396,0996.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,32 (dd, 1H, H-6', J 8,1 e 2,1 Hz); 6,54 (d, 1H, H-2', J 2,1 Hz); 6,60 (d, 1H, H-5', J 8,1 Hz); 6,79 (d, 1H, H-7, J 8,3 Hz); 7,01 (d, 1H, H-5, J 8,3 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H, H-2'',6''); 7,30-7,32 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,48 (s, 1H, H-4); 7,70 (t, 1H, H-6, J 8,3 Hz); 7,91 (s, 1H, H-1); 12,48 (s, 1H, 8-OH);



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 107,8 (C-5); 108,7 (C-8a); 110,7 (C-7); 115,8 (C-5'); 117,3 (C-2'); 118,9 (C-9a); 119,6 (C-4); 121,2 (C-6'); 126,6 (C-1); 128,3 (C-4''); 128,7 (C-3'',5''); 129,6 (C-2'',6''); 130,9 (C-1'); 137,4 (C-2); 138,0 (C-6); 139,7 (C-1''); 145,0 (C-4'), 145,3 (C-3'); 148,3 (C-3); 154,7 (C-4a); 156,2 (C-4b); 161,2 (C-8); 181,7 (C-9);

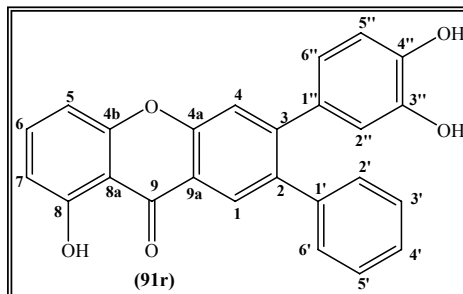
**EM/EI m/z (int. rel.):** 396 (M<sup>+</sup>, 100), 380 (15), 379 (15), 349 (16), 213 (27), 199 (18), 185 (19), 171 (24), 157 (20), 147 (40), 143 (25), 137 (28), 129 (40), 125 (32), 123 (29), 121 (34), 111 (48), 98 (77), 97 (98), 96 (45), 95 (53), 85 (36), 83 (77), 81 (47), 73 (40), 67 (29).



**2-fenil-8-hidroxi-3-(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91r);** (3h, 71 %); p.f. = 205-207°C;

**EMAR (EI):** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 396,0998; encontrado 396,1003.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,47 (dd, 1H, H-6'', J 8,2 e 2,2 Hz); 6,61 (d, 1H, H-2'', J 2,2 Hz); 6,65 (d, 1H, H-5'', J 8,2 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-7, J 8,2 e 0,6 Hz); 7,09 (d, 1H, H-5, J 8,2 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H, H-2', 6'); 7,28-7,36 (m, 3H, H-3', 4', 5'); 7,54 (s, 1H, H-4); 7,75 (t, 1H, H-6, J 8,2 Hz); 8,01 (s, 1H, H-1); 8,99 e 9,20 (2s largo, 2H, 3'', 4''-OH); 12,59 (s, 1H, 8-OH);



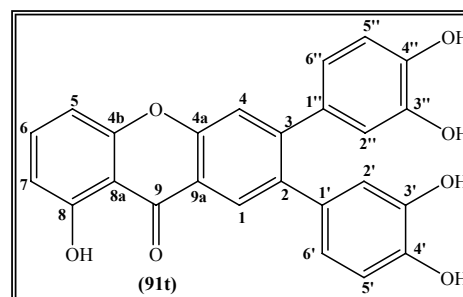
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 107,4 (C-5); 108,4 (C-8a); 110,4 (C-7); 115,5 (C-5''); 116,9 (C-2''); 118,3 (C-9a); 118,8 (C-4); 120,9 (C-6''); 126,7 (C-1); 127,1 (C-4'); 128,3 (C-3', 5'); 129,3 (C-2', 6'); 130,1 (C-1''); 136,7 (C-2); 137,5 (C-6); 139,8 (C-1'); 145,0 (C-3''); 145,5 (C-4''), 148,6 (C-3); 154,8 (C-4a); 155,9 (C-4b); 161,0 (C-8); 181,4 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 396 (M<sup>+</sup>, 100), 395 (7), 380 (9), 379 (9), 349 (7).

**8-hidroxi-2,3-di(3,4-di-hidroxifenil)xantona (91t);** (5h, 90 %); p.f. > 340°C; p. decomposição = 305°C;

**EMAR (EI):** C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub> [M<sup>+</sup>]: calculado, 428,0896; encontrado 428,0888.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 6,42 (dd, 1H, H-6', J 8,0 e 2,1 Hz); 6,52 (dd, 1H, H-6'', J 8,2 e 2,2 Hz); 6,60 (d, 1H, H-2', J 2,1 Hz); 6,65 (d, 1H, H-2'', J 2,2



Hz); 6,66 (d, 1H, H-5', J 8,0 Hz); 6,68 (d, 1H, H-5'', J 8,2 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-7, J 8,4 e 0,7 Hz); 7,09 (dd, 1H, H-5, J 8,4 e 0,7 Hz); 7,49 (s, 1H, H-4); 7,74 (t, 1H, H-6, J 8,4 Hz); 7,95 (s, 1H, H-1); 8,95 (s, 1H, 4'-OH); 8,98 (s, 1H, 4''-OH); 9,00 e 9,17 (2s, 2H, 3', 3''-OH); 12,63 (s, 1H, 8-OH);

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 107,4 (C-5); 108,4 (C-8a); 110,3 (C-7); 115,46 e 115,53 (C-5' e C-5''); 116,8 (C-2' e C-2''); 118,2 (C-9a); 118,7 (C-4); 120,5 (C-6''); 120,7 (C-6''); 126,3 (C-1); 130,5 (C-1''); 130,9 (C-1'); 137,0 (C-2); 137,4 (C-6); 144,6 (C-4'); 144,9 e 145,0 (C-3' e C-3''); 145,4 (C-4''), 148,5 (C-3); 154,4 (C-4a); 156,0 (C-4b); 161,0 (C-8); 181,5 (C-9);

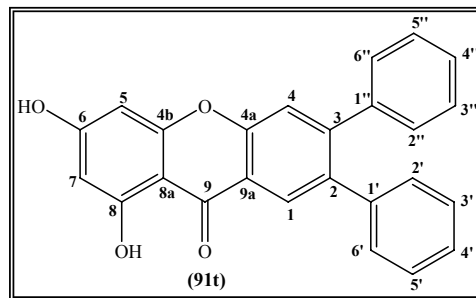
**EM/EI m/z (int. rel.):** 428 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 396 (24), 381 (18), 213 (24), 191 (21), 185 (30), 129 (43), 125 (25), 123 (27), 121 (27), 115 (20), 112 (32), 111 (46), 107 (25), 105 (24), 98 (75), 97 (92), 95 (43), 85 (33), 83 (83), 81 (37), 73 (34), 71 (36), 67 (30).

**2,3-difenil-6,8-di-hidroxixantona (91t);** (120h, 60 %);

**EMAR (EI):**  $C_{25}H_{16}O_4$  [ $M^{+\bullet}$ ]: calculado, 380,1049; encontrado, 380,1045;

**RMN  $^1H$ :**  $\delta$  = 6,24 (d, 1H, H-7  $J$  1,9 Hz); 6,43 (d, 1H, H-5  $J$  1,9 Hz); 7,13-7,31 (m, 10H, 2,3- $C_6H_5$ ); 7,61 (s, 1H, H-4); 8,02 (s, 1H, H-1); 11,23 (s largo, 1H, 6-OH); 12,80 (s, 1H, 8-OH);

**RMN  $^{13}C$ :**  $\delta$  = 94,3 (C-5); 98,3 (C-7); 102,4 (C-8a); 118,9 (C-4); 119,2 (C-9a); 126,6 (C-1); 127,2



(C-4'); 127,9 (C-4''); 128,3 (C-3',5' e C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 129,6 (C-2',6'); 136,6 (C-2); 139,2 (C-1''); 139,5 (C-1'); 147,3 (C-3), 154,5 (C-4a); 157,6 (C-4b); 162,9 (C-8); 166,0 (C-6); 179,4 (C-9);

**EM/EI m/z (int. rel.):** 380 ( $M^{+\bullet}$ , 100), 379 (35), 365 (7), 228 (5), 84 (10), 66 (11).



# CAPÍTULO 7

## BIBLIOGRAFIA



- 1 - J. C. Roberts, *Chem. Rev.*, **1961**, 591.
- 2 - L. M. M. Vieira e A. Kijjoa, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 2413.
- 3 - G. J. Bennett e H.-H. Lee, *Phytochemistry*, **1989**, 28, 967.
- 4 - M. Afzal e J. M. Al-Hassan, *Heterocycles*, **1980**, 14, 1173.
- 5 - F. Imperato, *Phytochemistry*, **1991**, 30, 3839.
- 6 - P. M. Richardson, *Phytochemistry*, **1983**, 22, 1309.
- 7 - T. B. P. Oldenburg, H. Wilkes, B. Horsfield, A. C. T. van Duin, D. Stoddart e A. Wilhelms, *Org. Geochem.*, **2002**, 33, 595.
- 8 - S. Sakai, M. Katsura, H. Takayama, N. Aimi, N. Chokethaworn e M. Suttajit, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 958.
- 9 - K. Hostettmann e H. Wagner, *Phytochemistry*, **1977**, 16, 821.
- 10 - G. J. Bennett, H.-H. Lee e T. K. Lowney, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 751.
- 11 - T. M. Lee, G. T. Carter e D. B. Borders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1771.
- 12 - M. L. Cardona, I. Fernández, J. R. Pedro e A. Serrano, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3003.
- 13 - J. Rigandy e S. P. Kleyney in “*Nomenclature of Organic Chemistry – IUPAC*”, Pergamon Press, Oxford, **1979**, p. 169.
- 14 - D. C. G. A. Pinto, *Tese de Doutorado*, Universidade de Aveiro, **1996**, p. 171.
- 15 - IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry in “*A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*”, Blackwell Scientific publications, **1993**.
- 16 - A. W. Frahm e R. K. Chaudhuri, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2035.
- 17 - A. M. S. Silva e D. C. G. A. Pinto, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 2481.
- 18 - A. Michael, *Ann. Chem. J.*, **1883**, 5, 81.
- 19 - S. Kostanecki, *Ber.*, **1891**, 24, 1898.
- 20 - M. E. Sousa e M. M. M. Pinto, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 2447.
- 21 - P. K. Grover, G. D. Shah e R. C. Shah, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3982.
- 22 - R. A. Finnegan e K. E. Merkel, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2986.
- 23 - A. J. Quillinan e F. Scheinmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1973**, 1329.
- 24 - N. Fonteneau, P. Martin, M. Mondon, H. Ficheux e J.-P. Gesson, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9131.

- 25** - R. J. R. Bacon e O. J. Stewart, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4953.
- 26** - R. A. Finnegan e P. L. Bachman, *J. Pharm. Sci.*, **1965**, 54, 633.
- 27** - S. Horne e R. Rodrigo, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4520.
- 28** - S. Horne e R. Rodrigo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 164.
- 29** - P. F. Lampe, C. K. Hugues, C. K. Biggers, S. H. Smith e H. Hu, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4572.
- 30** - A. Couture, E. Deniau, S. Lebrun e P. Grandclandon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 789.
- 31** - J. R. Pfister, *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 1255.
- 32** - J. A. Elix, K. L. Gaul e H. Jiang, *Aust. J. Chem.*, **1993**, 46, 95.
- 33** - O. F. Bennet, M. J. Bouchard, R. Malloy, P. Devin, G. Saluti, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1356.
- 34** - G. J. Atwell, G. W. Rewcastle, B. C. Baguley e W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1990** 33 1375.
- 35** - I. Fukawa, H. Yoneda e K. K. K. Asahi, *European Patent* EP0237004, **1987**.
- 36** - A. S. Kelkar, R. M. Letcher, K.-K. Cheung, K.-F. Chiu e G. D. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3732.
- 37** - M. M. M. Pinto, M. E. Sousa e M. S. J. Nascimento, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 2517.
- 38** - R. A. Finnegan, G. M. Stephani, G. Ganguli e S. K. Bhattacharya, *J. Pharm. Sci.*, **1968**, 57, 1039.
- 39** - P. Da Re, L. Sagramora, V. Mancini, P. Valenti e L. Cima, *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 527.
- 40** - S. K. Bhattacharya, S. Ghosal, R. K. Chaudhuri e A. K. Sanyal, *J. Pharm. Sci.*, **1972**, 61, 1838.
- 41** - J. R. Pfister, R. W. Ferraresi, I. T. Harrison, W. H. Rooks, A. P. Roszkowski, A. Van Horn e J. H. Freid, *J. Med. Chem.*, **1972**, 15, 1032.
- 42** - R. A. Finnegan, K. E. Merkel e J. K. Patel, *J. Pharm. Sci.*, **1973**, 62, 483.
- 43** - M. M. Mackeen, A. M. Ali, N. H. Lajis, K. Kawazu, Z. Hassan, M. Amran, M. Habsah, L. Y. Mooi e S. M. Nohamed, *J. Ethnopharmacol.*, **2000**, 72, 395.

- 44 - A. Abdel-Lateff, C. Klemke, G. M. König e A. D. Wright, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 706.
- 45 - M. C. Yimdjio, A. G. Azebaze, A. E. Nkengfack, A. M. Meyer, B. Bodo e Z. T. Fomum, *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2789.
- 46 - A. G. B. Azebaze, M. Meyer, N. Bodo e A. E. Nkengfack, *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2561.
- 47 - K. Yasunaka, F. Abe, A. Nagayama, H. Okabe, L. Lozada-Perez, E. Lopez-Villafranco, E. E. Muñiz, A. Aguilar e R. Reyes-Chilpa, *J. Ethnopharmacol.*, **2005**, 97, 293.
- 48 - M. Isaka, A. Jaturapat, K. Rukseree, K. Danwisetkanjana, M. Tanticharoen e Y. Thebtaranonth, *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 1015.
- 49 - H. Hambloch e A. W. Frahm, *Eur. J. Med. Chem.*, **1985**, 20, 71.
- 50 - F. Abe, S. Nagafuji, H. Okabe, H. Higo e H. Akahane, *Biol. Pharm. Bull.*, **2003**, 26, 1730.
- 51 - S. H. Szajnman, W. Yan, B. N. Bailey, R. Docampo, E. Elhalem e J. B. Rodriguez, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1826.
- 52 - C. Portela, C. M. M. Afonso, M. M. M. Pinto e M. J. Ramos, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 3313.
- 53 - J. X. Kelly, R. Winter, M. Riscoe e D. H. Peyton, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 86, 617.
- 54 - L. Tona, R. K. Cimanga, K. Mesia, C. T. Musuamba, T. De Bruyne, S. Apers, N. Hernans, S. Van Miert, L. Pieters, J. Totté e A. J. Vlietinck, *J. Ethnopharmacol.*, **2004**, 93, 27.
- 55 - V. K. Dua, V. P. Ojha, R. Roy, B. C. Joshi, N. Valecha, C. U. Devi, M. C. Bhatnagar, V. P. Sharma e S. K. Subbarao, *J. Ethnopharmacol.*, **2004**, 95, 247.
- 56 - M. Riscoe, J. X. Kelly e R. Winter, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 2539.
- 57 - M. Chu, I. Truumees, R. Mierzwa, J. Terracciano, M. Patel, D. Loebenberg, J. J. Kaminski, P. Das e M. S. Puar, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 525.
- 58 - G. Gopalakrishnan, B. Banumathi e G. Suresh, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 519.
- 59 - I. Sordat-Diserens, C. Rogers, B. Sordat e K. Hostettmann, *Phytochemistry*, **1992**, 31, 313.
- 60 - A. R. Bilia, A. W. Yusuf, A. Braca, A. Keita e I. Morelli, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 16.



- 61 - T. Fukai, M. Yonekawa, A.-J. Hou, T. Nomura, H.-D. Sun e J. Uno, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 1118.
- 62 - J. M. Essery, F. A. O'Herron, D. N. McGregor e W. T. Bradner, *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 1339.
- 63 - V. S. Parmar, K. S. Bisht, R. Jain, S. Singh, S. K. Sharma, S. Gupta, S. Malhotra, O. D. Tyagi, A. Vardhan, H. N. Pati, D. V. Berghe e A. J. Vlietinck, *Indian J. Chem.*, **1996**, 35, 220.
- 64 - T. Pengsuparp, L. Cai, H. Constant, H. H. S. Fong, L.-Z. Lin, A. D. Kinghorn, J. M. Pezzuto, G. A. Cordell, K. Ingolfssdóttir, H. Wagner e S. H. Hughes, *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 1024.
- 65 - J. N. Wang, C. Y. Hou, Y. L. Liu, L. Z. Lin, R. R. Gil e G. A. Cordell, *J. Nat. Prod.*, **1994**, 57, 211.
- 66 - A. Groweiss, J. H. Cardellina e M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 1537.
- 67 - A. Bianco, P. Passacantilli, G. Righi, M. Brufani, L. Cellai, E. Marchi e M. R. Milani, *Farmaco*, **1989**, 44, 547.
- 68 - H. Marona, E. Pekala, B. Filipek, D. Maciag e E. Szneler, *Pharmazie*, **2001**, 56, 567.
- 69 - L.-W. Wang, J.-J. Kang, I.-J. Chen, C.-M. Teng e C.-N. Lin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 567.
- 70 - K. Ishiguro, S. Nagata, H. Oku e M. Yamaki, *Planta Med.*, **2002**, 68, 258.
- 71 - S. Chericoni, L. Testai, V. Calderone, G. Flamini, P. Nieri, I. Morelli e E. Martonotti, *Planta Med.*, **2003**, 69, 770.
- 72 - S. S. Liou, C. M. Teng, F. N. Ko e C. N. Lin, *J. Pharm. Sci.*, **1992**, 81, 1109.
- 73 - I. Jantan, J. Juriyati e N. A. Warif, *J. Ethnopharmacol.*, **2001**, 75, 287.
- 74 - M. I. Chung, J. R. Weng, J. P. Wang, C. M. Teng e C. N. Lin, *Planta Med.*, **2002**, 68, 25.
- 75 - Z. T. Chowhan e A. A. Amaro, *J. Pharm. Sci.*, **1976**, 65, 1669.
- 76 - M. B. Bajpai, R. K. Asthana, N. K. Sharma, S. K. Chatterjee e S. K. Mukherjee, *Planta Med.*, **1991**, 57, 102.
- 77 - P. Basnet, S. Kadota, M. Shimizu e T. Namba, *Planta Med.*, **1994**, 60, 507.
- 78 - P. Basnet, S. Kadota, M. Shimizu, Y. Takata, M. Kobayashi e T. Namba, *Planta Med.*, **1995**, 61, 402.
- 79 - S. Ghosal e R. K. Chaudhuri, *J. Pharm. Sci.*, **1975**, 64, 888.

- 80 - C. N. Lin, H. K. Hsieh, S. J. Liou, H. H. Ko, H. C. Lin, M. I. Chung, F. N. Ko, H. W. Liu e C. M. Teng, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1996**, 48, 887.
- 81 - C. N. Lin, M. I. Chung, S. J. Liou, T. H. Lee e J. P. Wang, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1996**, 48, 532.
- 82 - J. R. Pfister, R. W. Ferraresi, I. T. Harrison, W. H. Rooks e J. H. Freid, *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 669.
- 83 - W. D. Jones Jr., W. L. Albrecht, N. L. Munzo e K. T. Stewart, *J. Med. Chem.*, **1977**, 20, 594.
- 84 - G. W. Rewcastle, G. J. Atwell, L. Zhang, B. C. Baguley e W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 217.
- 85 - H.-Z. Zhang, S. Kasibhatla, Y. Wang, J. Herich, J. Guastella, B. Tseng, J. Drewe e S. X. Cai, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 309.
- 86 - H. Kanamori, I. Sakamoto, M. Mizuta, K. Hashimoto e O. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 2290.
- 87 - A. Rampa, A. Bisi, P. Valenti, M. Recanatini, A. Cavalli, V. Andrisano, V. Cavrini, L. Fin, A. Buruani e P. Giusti, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 3976.
- 88 - A. Rampa, L. Piazzzi, F. Belluti, S. Gobbi, A. Bisi, M. Bartolini, V. Andrisano, V. Cavrini, A. Cavalli, M. Recanatini e P. Valenti, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3810.
- 89 - J. R. Pfister, W. E. Wymann, J. M. Mahoney e L. D. Waterbury, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 1264.
- 90 - M. Recanatini, A. Bisi, A. Cavalli, F. Belluti, S. Gobbi, A. Rampa, P. Valenti, M. Palzer, A. Paulusczak e R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 672.
- 91 - M. Aoki, Y. Itezono, H. Shirai, N. Nakayama, A. Sakai, Y. Tanaka, A. Yamaguchi, N. Shimma e K. Yokose, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4737.
- 92 - H. Tosa, M. Iinuma, T. Tanaka, H. Nozaki e S. Idika, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 418.
- 93 - N. Chairungsrikerd, K. Takeuchi, Y. Ohizumi, S. Nozoe e T. Ohta, *Phytochemistry*, **1996**, 43, 1099.
- 94 - O. O. Clement, C. M. Freeman, R. W. Hartmann, V. D. Handratta, T. S. Vasaitis, A. M. H. Brodie e V. C. O. Njar, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2345.
- 95 - M. B. Núñez, F. P. Maguna, N. B. Okulik e E. A. Castro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5611.

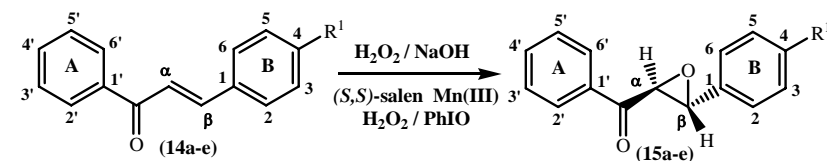
- 96** - M. Hamada, K. Iikubo, Y. Ishikawa, A. Ikeda, K. Umezawa e S. Nishiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 3151.
- 97** - L. Saraiva, P. Fresco, E. Pinto, E. Sousa, M. Pinto e J. Gonçalves, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3219.
- 98** - L. Saraiva, P. Fresco, E. Pinto, E. Sousa, M. Pinto e J. Gonçalves, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2003**, 18, 357.
- 99** - C.-C. Chang, C.-N. Lin e J.-Y. Lin, *Antiviral Res.*, **1992**, 19, 119.
- 100** - S. Ghosal, G. Rao, V. Saravana, N. Misra e D. Rana, *Indian J. Chem.*, **1996**, 35B, 561.
- 101** - H. Minami, M. Kinoshita, Y. Fukuyama, M. Kodama, T. Yoshizawa, M. Sugiura, K. Nakagawa e H. Tago, *Phytochemistry*, **1994**, 36, 501.
- 102** - P. M. Pauletti, I. Castro-Gamboa, D. H. S. Silva, M. C. M. Young, D. M. Tomazela, M. N. Eberlin e V. S. Bolzani, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 1384.
- 103** - J. Merza, M. C. Aumond, D. Rondeau, V. Dumontet, A. M. Le Ray, D. Seraphin e P. Richomme, *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2915.
- 104** - A. E. Hay, M. C. Aumond, S. Mallet, V. Dumontet, M. Litaudon, D. Rondeau e P. Richomme, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 707.
- 105** - B. Madan, I. Singh, A. Kumar, A. Prasad, H. Raj, V. S. Parmar e B. Ghosh, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3431.
- 106** - E. R. Fernandes, F. D. Carvalho, F. G. Remião, M. L. Bastos, M. M. Pinto e O. R. Gottlieb, *Pharm. Res.*, **1995**, 12, 1756.
- 107** - A. J. N. Sellés, H. T. V. Castro, J. Agüero-Agüero, J. González-González, F. Naddeo, F. De Simone e L. Rastrelli, *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, 50, 762.
- 108** - A. R. Garrity, G. A. R. Morton e J. C. Morton, *U. S. Patent*, 6,730,333, **2004**.
- 109** - C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, P. G. Bolwell, P. M. Bramley e J. B. Pridham, *Free Rad. Res.*, **1995**, 22, 375.
- 110** - L. Mathiesen, K. E. Malterud e R. B. Sund, *Free Rad. Biol. Med.*, **1997**, 22, 307.
- 111** - C. A. Rice-Evans e N. J. Miller in “*Flavonoids in Health and Disease*”, Ed. C. A. Rice-Evans e L. Packer, Marcel Dekker, Nova Iorque, **1998**, Capítulo 8, p. 199.
- 112** - W. Bors, W. Heller, C. Michel e K. Stettmaier in “*Handbook of Antioxidants*”, Ed. E. Cadenas e L. Packer, Marcel Dekker, Nova Iorque, **1996**, Capítulo 14, p. 409.

- 113 - J. Tsuji in “*Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1996**, p.1.
- 114 - A. M. Trzeciak e J. J. Ziółkowski, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 2308.
- 115 - T. Mizoroki, K. Mori e A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.
- 116 - R. F. Heck e J. P. Noley, *J. Org. Chem.*, **1972**, 14, 2320.
- 117 - R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5518.
- 118 - V. M. Wall, A. Eisenstadt, D. J. Ager e S. A. Laneman, *Platinum Metals Rev.*, **1999**, 43, 138
- 119 - C. B. Ziegler, Jr. e R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2941.
- 120 - R. F. Heck, *Org. React.*, **1982**, 27, 345.
- 121 - T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2667.
- 122 - T. Jeffery, *Synthesis*, **1987**, 70.
- 123 - T. Jeffery, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10113.
- 124 - A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai e T. Patonay, *ARKIVOC*, **2004**, vi, 106.
- 125 - A. F. Littke e G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 10.
- 126 - V. V. Grushin e H. Alper, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 1047.
- 127 - N. J. Whitcombe, K. K. Hii e S. E. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7449.
- 128 - J. E. Plevyak, J. E. Dickerson e R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4078.
- 129 - M. Ludwig, S. Stromberg, M. Svensson e B. Åkermark, *Organometallics*, **1999**, 18, 970.
- 130 - W. Cabri e I. Candiani, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 2.
- 131 - K. Ritter, *Synthesis*, **1993**, 735.
- 132 - A. de Meijere e F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2379.
- 133 - P. J. Guiry, A. J. Hennessy e J. P. Cahill, *Top. Catal.*, **1997**, 4, 311.
- 134 - I. P. Beletskaya e A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009.
- 135 - J. Tsuji in “*Transition Metal Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **2000**, p. 419.
- 136 - F. Ozawa, A. Kubo e T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1417.
- 137 - M. Shibasaki, C. D. J. Boden e A. Kojima, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7371.
- 138 - A. C. Jain, R. C. Gupta e R. Khazanchi, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 413.
- 139 - R. A. W. Johnstone e Rose, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2169.

- 140** - R. N. Khanna e T. R. Seshadri, *Indian J. Chem.*, **1963**, *1*, 385.
- 141** - D. C. G. A. Pinto, *Tese de Doutorado*, Universidade de Aveiro, **1996**, p. 185.
- 142** - A. Fougerousse, E. Gonzalez e R. Brouillard, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 583.
- 143** - E. M. Gaydou e J.-P. Bianchini, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1978**, II-43.
- 144** - D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai e T. Patonay, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 217.
- 145** - J. J. Ares, P. E. Outt, S. V. Kakodkar, R. C. Buss e J. C. Geiger, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7903.
- 146** - S. S. Ibrahim, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2001**, *40*, 37.
- 147** - L. F. Fieser e M. Fieser in “*Reagents for Organic Synthesis*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1967**, Volume 1, p. 855.
- 148** - I. Yokoe, K. Higuchi, Y. Shirataki e M. Komatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 2670.
- 149** - R. Alonso e A. Brossi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 735.
- 150** - H. S. Mahal e K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1767.
- 151** - W. A. Price, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2601.
- 152** - H. L. Gaggad, K. N. Wadodkar e B. J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, **1985**, *24B*, 1244.
- 153** - C. M. M. Santos, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2005**, 3095.
- 154** - D. S. Clarke, C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth e B. M. Heron, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5515.
- 155** - A. de Meijere, M. Schelper, M. Knoke, B. Yucel, H. W. Sönnemann, R. P. Scheurich e L. Arve, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *687*, 249.
- 156** - I. Ryu, H. Matsubara, S. Yasuda, H. Nakamura e D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12946.
- 157** - T. Nordvik e U. H. Brinker, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9394.
- 158** - S. Punna, S. Meunier e M. G. Finn, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2777.
- 159** - D. H. Williams e I. Fleming in “*Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*”, McGraw-Hill Book Company, Londres, **1989**, p. 132.
- 160** - D. H. Williams e I. Fleming in “*Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*”, 4<sup>a</sup> Ed., McGraw-Hill, Londres, **1989**, p. 177.
- 161** - J. Barker in “*Mass Spectrometry*”, Ed. D. J. Ando, 2<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra, **1999**, Capítulo 5, p. 117.

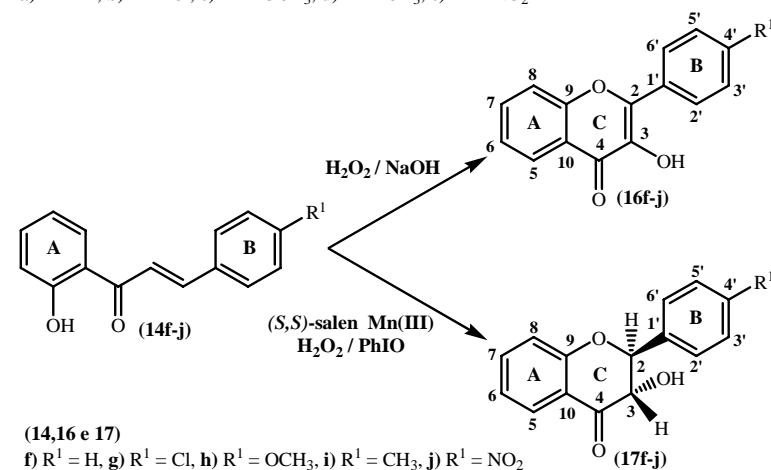
- 162** - C. M. M. Santos, *Tese de Mestrado*, Universidade de Aveiro, **2000**, p. 78.
- 163** - V. L. M. Silva, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **2006**, p. 66.
- 164** - A. M. S. Silva, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **1993**, p. 196.
- 165** - S. Forsén e B. Åkermark, *Acta Chem. Scand.*, **1963**, 17, 6.
- 166** - Catálogo da Aldrich, **2005**, p. 1562.
- 167** - Catálogo da Aldrich, **2005**, p. 972.

# ANEXO I



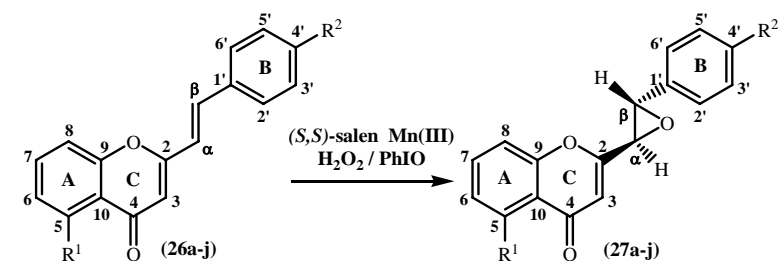
(14 e 15)

a)  $\text{R}^1 = \text{H}$ , b)  $\text{R}^1 = \text{Cl}$ , c)  $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ , d)  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ , e)  $\text{R}^1 = \text{NO}_2$



(14,16 e 17)

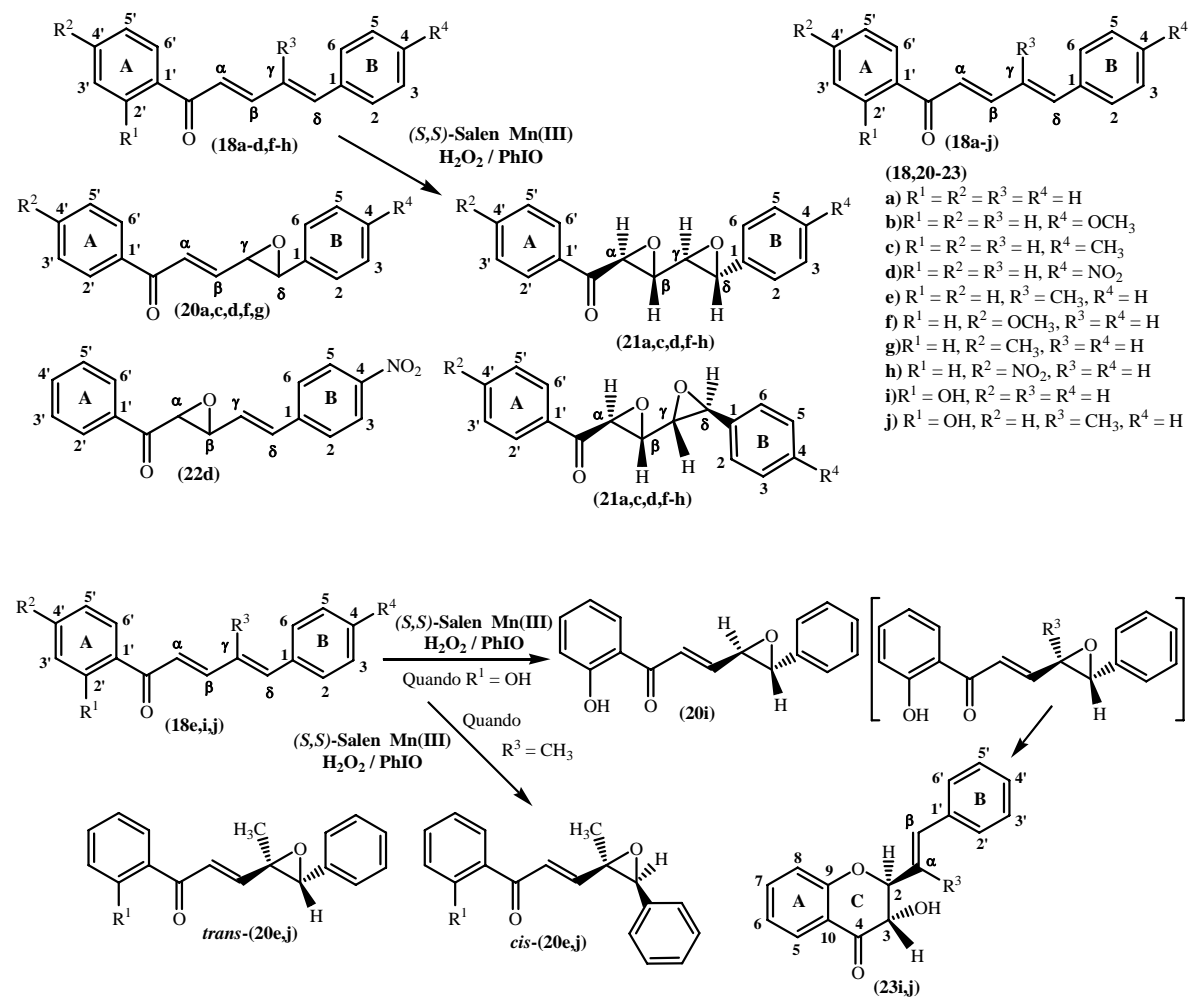
f)  $\text{R}^1 = \text{H}$ , g)  $\text{R}^1 = \text{Cl}$ , h)  $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ , i)  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ , j)  $\text{R}^1 = \text{NO}_2$



(26 e 27)

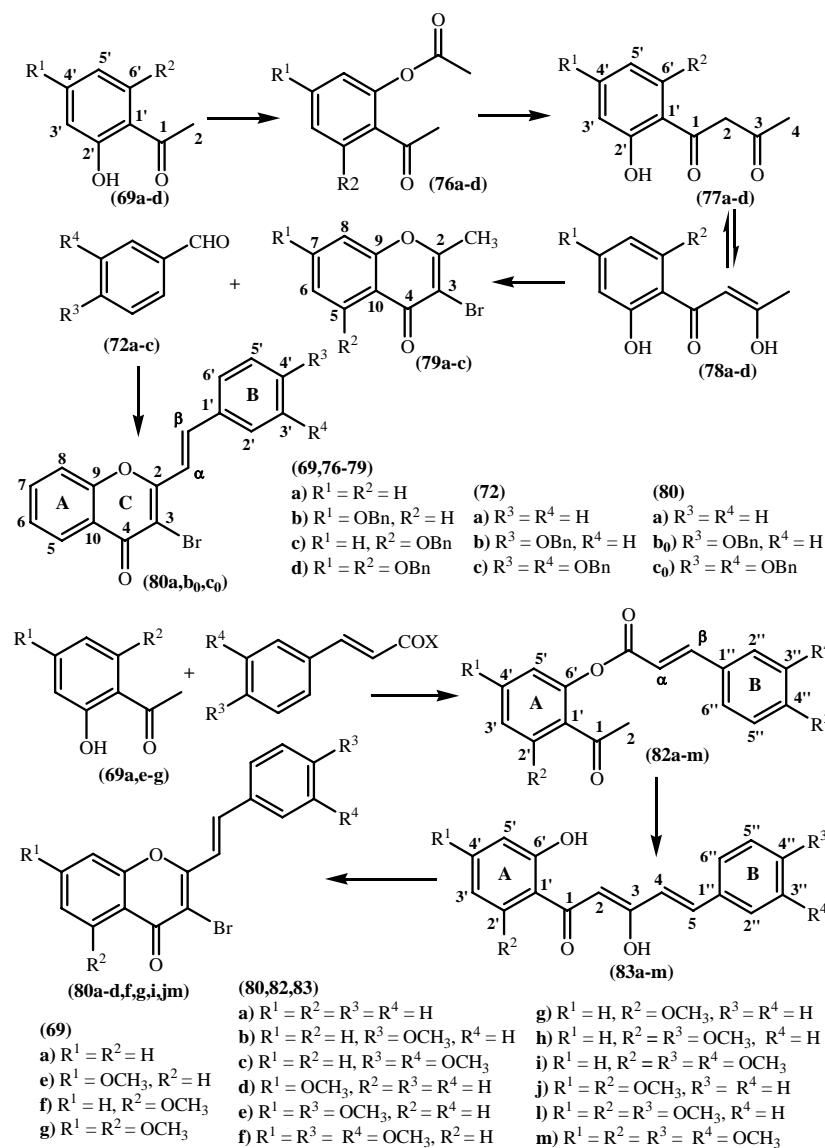
a)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$   
 b)  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Cl}$   
 c)  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OCH}_3$   
 d)  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3$   
 e)  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{NO}_2$   
 f)  $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{H}$   
 g)  $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{Cl}$   
 h)  $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{OCH}_3$   
 i)  $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{CH}_3$   
 j)  $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{NO}_2$

## ANEXO II

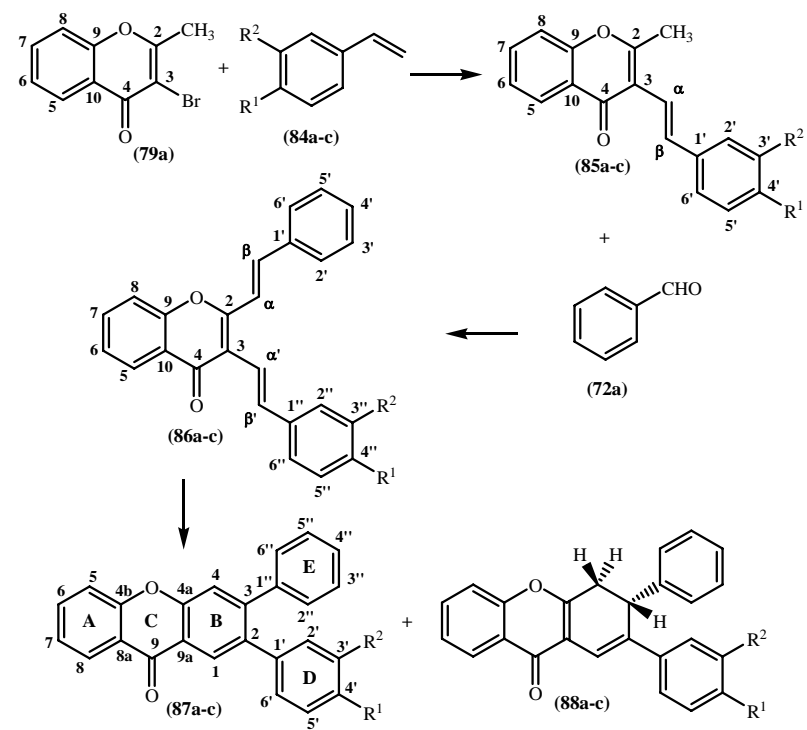




# ANEXO III

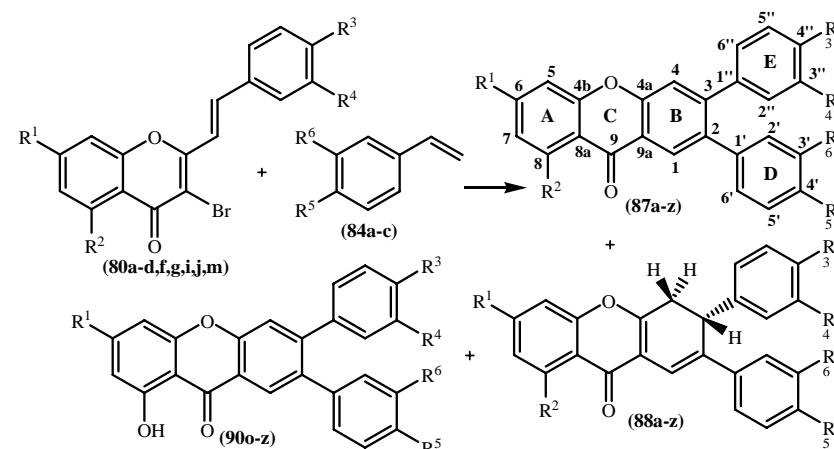


# ANEXO IV



- (84-88)
- a)  $R^3 = R^4 = H$
  - b)  $R^3 = OCH_3, R^4 = H$
  - c)  $R^3 = R^4 = OCH_3$

## ANEXO V



(87,88,90)

a)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$

b)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$

c)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$

d)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = R^5 = R^6 = H$

d<sub>0</sub>)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OBn, R^4 = R^5 = R^6 = H$

e)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$

e<sub>0</sub>)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OBn, R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$

f)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$

f<sub>0</sub>)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OBn, R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$

g)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = OCH_3, R^5 = R^6 = H$

h)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = OCH_3, R^6 = H$

i)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = OCH_3$

j)  $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$

k)  $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$

l)  $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$

m)  $R^1 = OCH_3, R^2 = H, R^3 = R^4 = OCH_3, R^5 = R^6 = H$

n)  $R^1 = OCH_3, R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = OCH_3$

o)  $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$

p)  $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$

q)  $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$

r)  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3, R^5 = R^6 = H$

s)  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = OCH_3$

t)  $R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$

u)  $R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$

v)  $R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$

x)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3, R^5 = R^6 = H$

z)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = OCH_3$

(80)

a)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$

b)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = H$

c)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = OCH_3$

d)  $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = R^4 = H$

f)  $R^1 = OCH_3, R^2 = H, R^3 = R^4 = OCH_3$

g)  $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H$

i)  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3$

j)  $R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H$

m)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3$

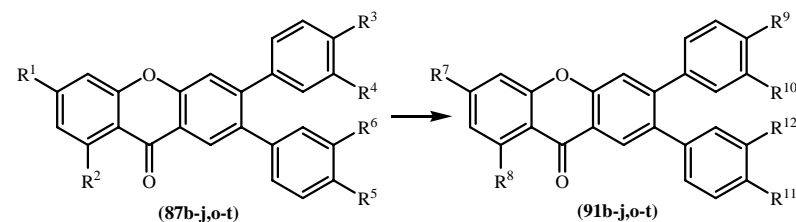
(84)

a)  $R^5 = R^6 = H$

b)  $R^5 = OCH_3, R^6 = H$

c)  $R^5 = R^6 = OCH_3$

## ANEXO VI



**(87)**

- b)**  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$   
**c)**  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$   
**d)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = R^5 = R^6 = H$   
**d<sub>0</sub>)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OBn, R^4 = R^5 = R^6 = H$   
**e)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$   
**e<sub>0</sub>)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OBn, R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$   
**f)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$   
**f<sub>0</sub>)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OBn, R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$   
**g)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = OCH_3, R^5 = R^6 = H$   
**h)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = OCH_3, R^6 = H$   
**i)**  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = OCH_3$   
**j)**  $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$   
**o)**  $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$   
**p)**  $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H, R^5 = OCH_3, R^6 = H$   
**q)**  $R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = H, R^5 = R^6 = OCH_3$   
**r)**  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = OCH_3, R^5 = R^6 = H$   
**s)**  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = OCH_3$   
**t)**  $R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$

**(91)**

- b)**  $R^7 = R^8 = R^9 = R^{10} = H, R^{11} = OH, R^{12} = H$   
**c)**  $R^7 = R^8 = R^9 = R^{10} = H, R^{11} = R^{12} = OH$   
**d)**  $R^7 = R^8 = H, R^9 = OH, R^{10} = R^{11} = R^{12} = H$   
**e)**  $R^7 = R^8 = H, R^9 = OH, R^{10} = H, R^{11} = OH, R^{12} = H$   
**f)**  $R^7 = R^8 = H, R^9 = OH, R^{10} = H, R^{11} = R^{12} = OH$   
**g)**  $R^7 = R^8 = H, R^9 = R^{10} = OH, R^{11} = R^{12} = H$   
**h)**  $R^7 = R^8 = H, R^9 = R^{10} = R^{11} = OH, R^{12} = H$   
**i)**  $R^7 = R^8 = H, R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = OH$   
**j)**  $R^7 = OH, R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = H$   
**o)**  $R^7 = H, R^8 = OH, R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = H$   
**p)**  $R^7 = H, R^8 = OH, R^9 = R^{10} = H, R^{11} = OH, R^{12} = H$   
**q)**  $R^7 = H, R^8 = OH, R^9 = R^{10} = H, R^{11} = R^{12} = OH$   
**r)**  $R^7 = H, R^8 = R^9 = R^{10} = OH, R^{11} = R^{12} = H$   
**s)**  $R^7 = H, R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = OH$   
**t)**  $R^7 = R^8 = OH, R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = H$